PATHOLOGIE UND BAKTERIOLOGIE DER ENDOKARDITIS

VON

R. BÖHMIG UND P. KLEIN

MIT 104 ABBILDUNGEN



SPRINGER-VERLAG
BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
1953

DRUCK DER UNIVERSITÄTSDRUCKEREI H. STÜRTZ AG., WÜRZBURG

Vorwort.

25 Jahre sind vergangen seit der letzten zusammenfassenden Darstellung der [illegible]

anzugehen, in der die pathologische Anatomie und die Bakteriologie der Endokarditis gleichermaßen zu Wort und Darstellung kommt. Wäre eine solche *Synthese dieser beiden Forschungsgebiete früher erfolgt, wären bei beiden Disziplinen* manche schwerwiegend erscheinende Irrtümer unterblieben. Eine solche Gemeinschaftsarbeit ist unseres Erachtens darum ein unbedingtes Erfordernis nicht nur für Beurteilung und Darstellung dieser Erkrankung, sondern für die *aller* pathologisch anatomischen Veränderungen bei bakteriell toxischen Erkrankungen. Diese Forderung und Grundlage war im vergangenen Jahrhundert und in dem ersten Dezennium dieses Jahrhunderts noch theoretisches und praktisches Allgemeingut der Pathologen in Deutschland. Wie vieles andere ist sie einem Spezialistentum zum Opfer gefallen. Wie wenig die Bakteriologie in kausaler und formaler Genese der Endokarditis bewertet wurde, geht aus der *Darstellung aller Lehrbücher der speziellen pathologischen Anatomie und ebenso* aus der Abhandlung im Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie hervor. In der praktischen und theoretischen Auswertung *beider* Fachdisziplinen sehen wir darum eine der Hauptaufgaben. Wir haben ernsthaft [illegible]

Sektion dar [illegible]

Unsere Darstellung soll sich an die Bearbeitung der „Erkrankungen des Endokards" von H. RIBBERT aus dem Jahre 1924 im Handbuch der speziellen patho[illegible] ßen. RIBBERT hat [illegible] entzündlicher wie [illegible] der Herzklappen wie des Wandendokards beschrieben. Wir werden uns auf die Entzündungen der [illegible] Veränderungen der Herz[illegible] [illegible]dendokards nur insoweit [illegible]

Amerika der [illegible] und umfangr[illegible]

In der Schweiz haben GRUMBACH und VON ALBERTINI großangelegte Tierversuche durchgeführt, auf die VON ALBERTINI seine neue Lehre gründete. In Deutschland fand die Endocarditis lenta nach dem ersten Weltkrieg in den Jahren 1917—1922 besondere Beachtung und klinische Beschreibung. Dann folgte ein großes Intervall, das nur von der einzelnen anatomisch pathologischen Bearbeitung durch KRISCHNER 1927 unterbrochen wurde, bis am Ende des

zweiten Weltkriegs und in der Nachkriegszeit erneut eine große Erkrankungswelle an Endocarditis lenta zu vielfacher aber nur klinischer Mitteilung führte.

Erwahnenswert sind noch spezielle Untersuchungen in Frankreich aus dem Jahre 1936/37 und eine große Gemeinschaftsarbeit von Klinik, Pathologie und Bakteriologie in Spanien aus dem Jahre 1949.

Die Bearbeitung und Darstellung beruht auf der Beobachtung und Untersuchung von 300 obduzierten Endokarditisfallen der Jahre 1947—1951. Die Blutkulturstudien sind sowohl zu Lebzeiten an den obduzierten Kranken, an laufendem Krankenmaterial der Kliniken als auch an Kranken der Lehranstalt fur Dentisten ausgefuhrt worden. Die pathologisch anatomischen Kapitel hat B., die bakteriologisch immunbiologischen Abschnitte hat K. bearbeitet.

Wir mochten nicht versaumen an dieser Stelle den wissenschaftlichen und technischen Mitarbeitern des Instituts fur die vielfaltige und bereitwillige Hilfe bei der Ausfuhrung der Untersuchungen zu danken. Desgleichen richtet sich unser Dank an alle Stellen, die uns durch Überlassung von Material und Schrifttum unterstutzt haben, und an den Springer Verlag fur die schone Ausstattung und alles Entgegenkommen.

Karlsruhe, September 1952

R. Böhmig. P. Klein.

Inhaltsverzeichnis.

losung an Trotz der Betonung sowohl der Virulenz als auch der Resistenz als Hauptl omponenten ist d
weniger wichtig gehalten
die These vertreten daß
besondere der Streptokol
werden konnten (v ALBERTINI) die Auffindung sehr verschiedener Keimarten bei der Endokarditis tat das Ihrige hinzu die Reaktionsart des Gewebes starker zu bewerten als ihre auslosende Ursache

Immer wieder stoßen wir beim Verfolgen der Entwicklungslinien der Forschung auf die Tatsache daß sich die Ideen uber das Primat der Reaktionslage als ungemein fruchtbare Arbeitshypothesen erwiesen haben In das Gebiet des
rden
logie
mit
den histologischen Beobachtungen und experimentellen Tatsachen gebracht werden sollten mußten Hypothesen zu Hilfe genommen werden die sich spater als unhaltbar erwiesen haben wie die Umwandlung der Streptokokken die Virulenzdrosselung u a m Die Grunde zu diesem Mißton den — ruckschauend betrachtet — die Bakteriologie in diesen Fragenkomplex gebracht hat sind dahingehend zu formulieren daß diese Disziplin zu jener Zeit uberfordert wurde Die Irrtumer der Streptokokkenunitaristen sind letzten Endes nichts anderes als eine Resignation in bakteriensystematischer Hinsicht Erst durch die Klarheit und Logik des serologischen Einteilungsprinzips der Streptokokken sind die Voraussetzungen dazu geschaffen worden die Bakteriologie und Immunbiologie sinnvoll in die Lehre von der Pathogenese der Endokarditis einzufugen wobei
ten hat
abgestimm
ntsprechender
Weise befruchtet worden Man hat in Deutschland wie in Amerika entweder die alte Annahme von der
zu bestat gen versucht
der Thrombenbildung
MANN 1922) zum Teil schon seit Jahrzehnten die Herzklappenthrombose als ein sekundarer und akzessorischer Prozeß erkannt und dargestellt wurde Die fibrinoide Entzundung (Entartung Degeneration Nekrose) hat in den letzten beiden Jahrzehnten unter der Fuhrung KLINGEs eine beherrschende Stellung auch in der Morphogenese der Endokarditis bei amerikanischen Forschern ein genommen die den großten Beitrag zur Morphologie der Endokarditis seit 20 Jahren leisteten Im amerikanischen Schrifttum wird dabei Fibrinoid oft als Hyalin

bedeutet oder gebracht

Diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten in Verein mit der morphologischen Bewertung der Abstimmung oder Reaktionslage des Gewebes gestatteten keine starre Grenzziehung mehr sondern nur noch die Annahme einer gleitenden Gewebsreaktion und Gewebsanpassung Und damit geriet auch die Morphogenese ins Gleiten oder wie bei v ALBERTINI ausschließlich in den Blickpunkt der Immunitatsreaktionen im Sinne einer zusammenfassenden Charakterisierung der

Bei dieser Sachlage
die Plattform wechsel

zeichen zugrunde gelegt wurden Die Zurückhaltung der Klinik bezüglich der
E
d
a
polyposa gehalten hat unterscheiden die amerikanischen Forscher bakterielle und abakterielle Endokarditi
beide Einteilungsprinzipien
carditis verrucosa der rheum
Endokarditis Auffallend in den Hintergrund tritt in den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie die nicht rheumatische Endocarditis simplex und Endocarditis recurrens sowie teilweise die Endocarditis chronica fibroplastica Die Stellung der letzteren als Endokarditisform oder als Narbenstadium ist umstritten Die amerikanischen Forscher haben eine weitere Gruppe als Endocarditis terminalis bzw nonbacterial thrombotic Endocarditis LIBMAN SACKS ferner eine atypische verrukose Endokarditis abgegrenzt Die beiden letztgenannten Formen laufen im amerikanischen Schrifttum unter der Gruppe der von LIBMAN als indeterminate Endocarditis bezeichneten Herzklappenentzündungen

Von den *Klinikern* hat EDENS in der klaren Sicht vom kranken Menschen aus

Endocarditis wahrscheinlich machen Bei FREY (1936) finden wir Die Bezeichnung Endocarditis simplex gehört zu einer Zeitperiode während der das

kokkenätiologie ab und hält eine Virusinfektion für wahrscheinlich Er nimmt ebenso wie VEIL (1939) an daß der Streptococcus viridans im Organismus eine Abwandlung aus dem Streptococcus haemolyticus erfahren hat sofern nicht etwa eine depressorische Immunität im Organismus zustande gekommen sein sollte die sich nur gegen den hämolytischen Streptococcus richtet während die Viri

Ferner weisen alle klinischen Darstellungen auf die Häufigkeit der Kombinations und Übergangsfälle hin mit der in unseren Augen keineswegs zwingenden Folgerung daß darum anatomische oder klinische Formengrenzen oder Einteilungen sich erübrigen

lösung an. Trotz der Betonung sowohl der Virulenz als auch der Resistenz als Hauptkomponenten ist die Art der Keime aber gegenüber der Reaktionslage für weniger wichtig gehalten worden; es wurde an Hand älterer Vorstellungen erneut die These vertreten, daß die Pathogenitätsqualitäten der Mikroorganismen, insbesondere der Streptokokken, unter dem Einfluß der Immunität abgewandelt werden könnten (v. ALBERTINI); die Auffindung sehr verschiedener Keimarten bei der Endokarditis tat das Ihrige hinzu, die Reaktionsart des Gewebes stärker zu bewerten als ihre auslösende Ursache.

Immer wieder stoßen wir beim Verfolgen der Entwicklungslinien der Forschung auf die Tatsache, daß sich die Ideen über das Primat der Reaktionslage als ungemein fruchtbare Arbeitshypothesen erwiesen haben. In das Gebiet des [illegible] *den histologischen Beobachtungen und experimentellen Tatsachen gebracht* werden sollten, mußten Hypothesen zu Hilfe genommen werden, die sich später als unhaltbar erwiesen haben, wie die Umwandlung der Streptokokken, die Virulenzdrosselung u. a. m. Die Gründe zu diesem Mißton, den — rückschauend betrachtet — die Bakteriologie in diesen Fragenkomplex gebracht hat, sind dahingehend zu formulieren, daß diese Disziplin zu jener Zeit überfordert wurde. Die Irrtümer der Streptokokkenunitaristen sind letzten Endes nichts anderes als eine Resignation in bakteriensystematischer Hinsicht. Erst durch die Klarheit und Logik des serologischen Einteilungsprinzips der Streptokokken sind die Voraussetzungen dazu geschaffen worden, die Bakteriologie und Immunbiologie sinnvoll in die Lehre von der Pathogenese der Endokarditis einzufügen, wobei unter anderem auch die Rheumaforschung mächtige Impulse erhalten hat.

Die *Morphogenese* der Endokarditis ist von der Erforschung der „abgestimmten" entzündlichen Gewebsreaktionen in Deutschland nicht in entsprechender Weise befruchtet worden. Man hat in Deutschland wie in Amerika entweder die alte Annahme von [illegible]
zu bestätigen versu[illegible]
der Thrombenbild[illegible]
MANN 1922) zum T[illegible]
„sekundärer" und [illegible]
„fibrinoide Entzün[illegible]
beiden Jahrzehnte [illegible]

bedeutet oder gebracht.

Diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten in Verein mit der morphologischen Bewertung der „Abstimmung" oder „Reaktionslage" des Gewebes gestatteten keine starre Grenzziehung mehr, sondern nur noch die Annahme einer „gleitenden" Gewebsreaktion und Gewebsanpassung. Und damit geriet auch die Morphogenese ins Gleiten oder, wie bei v. ALBERTINI, ausschließlich in den Blickpunkt der „Immunitätsreaktionen" im Sinne einer zusammenfassenden Charakterisierung der Abwehrfähigkeit des Makroorganismus.

Bei dieser Sachlage war es gegeben, daß auch die *Einteilung* der Endokarditis die Plattform wechselte und bald kausale, bald formale, bald klinische Kenn-

zeichen zugrunde gelegt wurden. Die Zurückhaltung der Klinik bezüglich der Einteilung der Pathologen oder ihre Ablehnung besteht heute noch und hat weder der Sache noch der Verständigung genutzt. Während in Deutschland sich seit alters her die Einteilung in Endocarditis verrucosa und Endocarditis ulceropolyposa gehalten hat, unterscheiden die amerikanischen Forscher bakterielle und abakterielle Endokarditis als Hauptgruppen. Im allgemeinen decken sich beide Einteilungsprinzipien. Weiterhin entspricht im Sprachgebrauch die Endocarditis verrucosa der rheumatischen, die Endocarditis ulcerosa der septischen Endokarditis. Auffallend in den Hintergrund tritt in den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie die nicht rheumatische Endocarditis simplex und Endocarditis recurrens sowie teilweise die Endocarditis chronica fibroplastica. Die Stellung der letzteren als Endokarditisform oder als Narbenstadium ist umstritten. Die amerikanischen Forscher haben eine weitere Gruppe als Endocarditis terminalis bzw. nonbacterial thrombotic Endocarditis Libman-Sacks, ferner eine atypische verruköse Endokarditis abgegrenzt. Die beiden letztgenannten Formen laufen im amerikanischen Schrifttum unter der Gruppe der von Libman als „indeterminate Endocarditis" bezeichneten Herzklappenentzündungen.

Von den Klinikern hat Edens in der klaren Sicht vom kranken Menschen aus den anatomischen Formen ihre Bedeutung abgesprochen und eine Zweiteilung in gutartige und bösartige Endokarditis bzw. in solche mit Neigung zur Ausheilung und solche ohne Ausheilungstendenz vorgenommen. So vorteilhaft diese Vereinfachung am Krankenbett sein mag, soviel Nachteile bringt die darin enthaltene Abwertung der anatomischen und Ursachenforschung. Edens begründet diesen Schritt mit der Notwendigkeit einer Trennung zwischen „klinischem Bedürfnis und anatomischer Unterscheidung". Wir erkennen darin nicht nur eine Warnung für den Pathologen, sondern auch ein mangelndes „morphologisches Bedürfnis" (Ernst) des Klinikers, das wohl auch die Ursache ist für einige antiquierte anatomische und bakteriologische Anschauungen in klinischen Lehrbüchern. So vertritt Edens (1929) die Meinung, daß „gehäufte Embolien eine mehr verruköse Endocarditis wahrscheinlich machen". Bei Frei (1936) finden wir: „Die Bezeichnung Endocarditis simplex gehört zu einer Zeitperiode, während der das synthetische Denken, die Zusammenfassung der Symptome und die Beachtung des Organismus als funktionelle Einheit noch nicht üblich war" (S. 220). Brugsch spricht noch 1947 von einer „Immunität gegenüber dem infektiösen Agens" bei der Endokarditis simplex. Er lehnt bei der Endocarditis rheumatica die Streptokokkenätiologie ab und hält eine Virusinfektion für wahrscheinlich. Er nimmt ebenso wie Veil (1939) an, „daß der Streptococcus viridans im Organismus eine Abwandlung aus dem Streptococcus haemolyticus erfahren hat, sofern nicht etwa eine depressorische Immunität im Organismus zustande gekommen sein sollte, die sich nur gegen den hämolytischen Streptococcus richtet, während die Viridansstreptokokken sich an ihren Wirt angepaßt haben" (S. 276). Von diesen und anderen Vorstellungen abgesehen, finden wir jedoch in den klinischen Monographien — und nur dort — sehr klare Bekenntnisse über das bisherige diagnostische Unvermögen im Erkennen einer beginnenden Endokarditis vor dem Auftreten von Insuffizienzerscheinungen, über die Breite diagnostischer Fehler im Erkennen auch fortgeschrittener Herzklappenentzündungen und die immer wieder im Sektionssaal auftretende Diskrepanz zwischen klinischem und anatomischem Befund. Ferner weisen alle klinischen Darstellungen auf die Häufigkeit der Kombinations- und Übergangsfälle hin mit der in unseren Augen keineswegs zwingenden Folgerung, daß darum anatomische oder klinische Formengrenzen oder Einteilungen sich erübrigen.

losung an Trotz der Betonung sowohl der Virulenz als auch der Res
Hauptkomponenten ist die Art der Keime aber gegenuber der Real
weniger wichtig gehalten worden es wurde an Hand alterer Vor
die These vertreten daß die Pathogenitatsqualitaten der Mikro
besondere der Streptokokken unter dem Einfluß der Immunit
werden konnten (v ALBERTINI) die Auffindung sehr verschieden
bei der Endokarditis tat das Ihrige hinzu die Reaktionsart des Gev
zu bewerten als ihre auslosende Ursache

Immer wieder stoßen wir beim Verfolgen der Entwicklungslinien der
auf die Tatsache daß sich die Ideen uber das Primat der Reaktion
ungemein fruchtbare Arbeitshypothesen erwiesen haben In das Geb

den histologischen Beobachtungen und experimentellen Tatsachen gebrac
werden sollten mußten Hypothesen zu Hilfe genommen werden die sich spater
als unhaltbar erwiesen haben wie die Umwandlung der Streptokokken die
Virulenzdrosselung u a m *Die Grunde zu diesem Mißton den* — ruckschauend
betrachtet — die Bakteriologie in diesen Fragenkomplex gebracht hat sind
dahingehend zu formulieren daß diese Disziplin zu jener Zeit uberfordert wurde
Die Irrtumer der Streptokokkenunitaristen sind letzten Endes nichts anderes als
eine Resignation in bakteriensystematischer Hinsicht Erst durch die Klarheit
und Logik des serologischen Einteilungsprinzips der Streptokokken sind die
Voraussetzungen dazu geschaffen worden die Bakteriologie und Immunbiologie
sinnvoll in die Lehre von der Pathogenese der Endokarditis einzufugen wobei
unt ten hat
abgestimm
ten ntsprechender
Weise befruchtet worden Man hat in Deutschland wie in Amerika entweder die
alte Annahme von der
zu bestatigen versucht
der Thrombenbildung c
MANN 1932) zum Teil schon seit Jahrzehnten die Herzklappenthrombose als ein
sekundarer und akzessorischer Prozeß erkannt und dargestellt wurde Die
fibrinoide Entzundung (Entartung Degeneration Nekrose) hat in den letzten
beiden Jahrzehnten unter der Fuhrung KLINGEs eine beherrschende Stellung
auch in der Morphogenese der Endokarditis bei amerikanischen Forschern ein
genommen die den großten Beitrag zur Morphologie der Endokarditis seit 20 Jah
ren leisteten Im amerikanischen Schrifttum wird dabei Fibrinoid oft als Hyalin

bedeutet oder gebracht

Diese differentialdiagnostischen Schwierigkeiten im Verein mit der morpho
logischen Bewertung der Abstimmung oder Reaktionslage des Gewebes
gestatteten keine starre Grenzziehung mehr sondern nur noch die Annahme
einer gleitenden Gewebsreaktion und Gewebsanpassung Und damit gerat
auch die Morphogenese ins Gleiten oder wie bei v ALBERTINI ausschließlich in
den menfassenden
Cha
Endokarditis
die nische Kenn

zeichen zugrunde gelegt wurden Die Zurückhaltung der Klinik bezüglich der Einteilung der Pathologen oder ihre Ablehnung besteht heute noch und hat weder der Sache noch der Verständigung genützt Während in Deutschland sich seit alters her die Einteilung in Endocarditis verrucosa und Endocarditis ulcero polyposa gehalten hat unterscheiden die amerikanischen Forscher bakterielle und abakterielle Endokarditis als Hauptgruppen Im allgemeinen decken sich beide Einteilungsprinzipien Weiterhin entspricht im Sprachgebrauch die Endocarditis verrucosa der rheumatischen die Endocarditis ulcerosa der septischen Endokarditis Auffallend in den Hintergrund tritt in den Lehrbüchern der pathologischen Anatomie die nicht rheumatische Endocarditis simplex und Endocarditis recurrens sowie teilweise die Endocarditis chronica fibroplastica Die Stellung der letzteren als Endokarditisform oder als Narbenstadium ist umstritten Die amerikanischen Forscher haben eine weitere Gruppe als Endocarditis terminalis bzw nonbacterial thrombotic Endocarditis LIBMAN SACKS ferner eine atypische verruköse Endokarditis abgegrenzt Die beiden letzt genannten Formen laufen im amerikanischen Schrifttum unter der Gruppe der von LIBMAN als indeterminate Endocarditis bezeichneten Herzklappenentzündungen

Von den *Klinikern* hat EDENS in der klaren Sicht vom kranken Menschen aus den anatomischen Formen ihre Bedeutung abgesprochen und eine Zweiteilung in gutartige und bösartige Endokarditis bzw in solche mit Neigung zur Ausheilung und solche ohne Ausheilungstendenz vorgenommen So vorteilhaft diese Vereinfachung am Krankenbett sein mag soviel Nachteile bringt die darin enthaltene Abwertung der anatomischen und Ursachenforschung EDENS begründet diesen Schritt mit der Notwendigkeit einer Trennung zwischen klinischem Bedürfnis und anatomischer Unterscheidung Wir erkennen darin nicht nur eine Warnung für den Pathologen sondern auch ein mangelndes morphologisches Bedürfnis (ERNST) des Klinikers das wohl auch die Ursache ist für einige antiquierte anatomische und bakteriologische Anschauungen in klinischen Lehrbüchern So vertritt EDENS (1929) die Meinung daß gehäufte Embolien eine mehr verruköse Endocarditis wahrscheinlich machen Bei FREY (1936) finden wir Die Bezeichnung Endocarditis simplex gehört zu einer Zeitperiode während der das synthetische Denken die Zusammenfassung der Symptome und die Beachtung des Organismus als funktionelle Einheit noch nicht üblich war (S 220) BRUGSCH spricht noch 1947 von einer Immunität gegenüber dem infektiösen Agens bei der Endokarditis simplex Er lehnt bei der Endocarditis rheumatica die Streptokokkenätiologie ab und hält eine Virusinfektion für wahrscheinlich Er nimmt ebenso wie VEIL (1939) an daß der Streptococcus viridans im Organismus eine Abwandlung aus dem Streptococcus haemolyticus erfahren hat sofern nicht etwa eine depressorische Immunität im Organismus zustande gekommen sein sollte die sich nur gegen den hämolytischen Streptococcus richtet während die Viridansstreptokokken sich an ihren Wirt angepaßt haben (S 276) Von diesen und anderen Vorstellungen abgesehen finden wir jedoch in den klinischen Monographien — und nur dort — sehr klare Bekenntnisse über das bisherige diagnostische Unvermögen im Erkennen einer beginnenden Endokarditis *vor* dem Auftreten von Insuffizienzerscheinungen über die Breite diagnostischer Fehler im Erkennen auch fortgeschrittener Herzklappenentzündungen und die immer wieder im Sektionssaal auftretende Diskrepanz zwischen klinischem und anatomischem Befund Ferner weisen alle klinischen Darstellungen auf die Häufigkeit der Kombinationen und Übergangsfälle hin mit der in unseren Augen keineswegs *zwingenden Folgerung* daß darum anatomische oder klinische Formengrenzen oder Einteilungen sich erübrigen

Jah

keit

wer

Immunbiologie nur dann heuristisch wertvolle Resultate liefert, wenn sie mit

dann zu bereinigen sind, wenn Bedeutung und Benutzung bestimmter Begriffe in der Vergangenheit skizziert werden. Da wir so im Interesse der Klarheit gelegentlich gezwungen sind zu historisieren, haben wir auf eine zusammenfassende *geschichtliche Einleitung verzichtet*.

Wir sind uns bewußt, nur Rohmaterial liefern zu können, da wir, durch die Abgrenzung unserer Fächer bedingt, nur Teilsynthesen bilden können. Zu einer umfassenden Synthese aller Probleme der Endokarditis im Hinblick auf den kranken Menschen ist der Kliniker berufen. Dessen Einstellung aber wird zum guten Teil von der Solidität und Kritik der Darstellung der Grundlagen abhängen.

A. Allgemeine Pathologie der Endokarditis.

I. Bemerkungen zur normalen Anatomie.

Makroskopisch normal anatomische Herzklappen gibt es nur beim Säugling und im

Klappenrand „die Bedeutung einer Ver-
“ und „zugleich als Polster der Abdichtung
m das Vorhandensein von Gefäßen hält er

In Amerika haben Gross und Kugel 1931 eingehende topographische und histologische

müssen.

Auf die Planmessungen von Aortenklappen durch Gross und Moore (1932) sei hier nur hingewiesen.

(S. 41)

Durch die Untersuchungen von Foxe (1929) konnte nachgewiesen werden, daß die *Fensterung der Taschenklappen* keine angeborene Fehlbildung, sondern Folge mechanischer Einflüsse ist, da sie zahlenmäßig vom Fetalstadium bis zur 4. Lebensdekade zunehmen

Dies Interesse der Klinik an der Pathologie der Endokarditis ist in den letzten Jahren, abgesehen von der Morbiditätssteigerung, vor allem durch die Möglichkeiten der antibiotischen Therapie erneut wachgerufen worden. Wenn ihre Anwendung naturgemäß dem Kliniker vorbehalten bleibt, so haben sich die Hauptprobleme ihrer Grundlagen gerade auf dem Gebiet der Endokarderkrankungen konzentriert und im speziellen Zusammenhang mit der Endokarditis eine derartige Fülle von mikrobiologischen und anatomischen Fragen aufgeworfen, daß wir an ihrer Darstellung, bezogen auf die Verhältnisse an der Herzklappe, nicht vorbeigehen zu dürfen glauben.

Wenn bei manchen in dieser Darstellung behandelten Problemen zunächst die Frage nach ihrem unmittelbaren Zusammenhang mit den speziellen Bedürfnissen der Endokarditisforschung auftauchen sollte, so möchten wir hier der Ansicht Ausdruck geben, daß die spezielle Pathologie ebenso wie die Bakteriologie und Immunbiologie *nur dann* heuristisch wertvolle Resultate liefert, wenn sie mit möglichst breiten Berührungsflächen in allgemein-biologischen Grundfragen ruht. Dabei wird es sich vielfach als notwendig erweisen, die erwähnten Einflüsse auf die heutigen Vorstellungen von der Pathogenese der Endokarditis aufzuzeigen und kritisch zu prüfen. Es ist dabei notwendig, auch Arbeiten zu erwähnen, die heute überholt sind. Mehr als in anderen Gebieten ergeben sich nämlich bei einer Durchsicht auch des neueren Schrifttums eine Reihe von Unklarheiten, die erst dann zu bereinigen sind, wenn Bedeutung und Benutzung bestimmter Begriffe in der Vergangenheit skizziert werden. Da wir so im Interesse der Klarheit gelegentlich gezwungen sind zu historisieren, haben wir auf eine zusammenfassende geschichtliche Einleitung verzichtet.

Wir sind uns bewußt, nur Rohmaterial liefern zu können, da wir, durch die Abgrenzung unserer Fächer bedingt, nur Teilsynthesen bilden können. Zu einer umfassenden Synthese aller Probleme der Endokarditis im Hinblick auf den kranken Menschen ist der Kliniker berufen. Dessen Einstellung aber wird zum guten Teil von der Solidität und Kritik der Darstellung der Grundlagen abhängen.

A. Allgemeine Pathologie der Endokarditis.

I. Bemerkungen zur normalen Anatomie.

Makroskopisch normal anatomische Herzklappen gibt es nur beim Säugling und im frühen Kindesalter. In späterer Jugend und in höherem Lebensalter sind sie eine Ausnahme. Das ist eine sehr späte Erkenntnis! So wurden in allen bisherigen Darstellungen der normalen und pathologischen Anatomie und Histologie — auch in unseren eigenen früheren Untersuchungen — eine Fülle von Irrtümern und Fehldiagnosen verschuldet. Das geht so weit, daß *alle* bis in die neueste Zeit uns zugänglich gewordenen makrophotographischen Abbildungen als „normal" oder „unverändert" bezeichneter Herzklappen oder Herzklappenabschnitte unerkannte krankhafte Veränderungen aufweisen! Die Lehrbuchabbildungen müssen dementsprechend eine Korrektur erfahren. Verquellung, Verdickung von Klappenrand und Schließungsleiste, Schwund der schwimmhautartigen Ausziehungen (RIBBERT) am Segelklappenrand, knotige Verdickung des Nodulus Arantii und seine Verlagerung oder Verlängerung zum Taschenklappenrand, geringfügige Verwachsung der Aortenklappencommissuren, Verdickung oder Verwachsung von Sehnenfäden werden noch heute entweder nicht beachtet oder bagatellisiert oder als Varianten abgetan. Unsere eigene Erfahrung zeigt im Gegensatz zu dieser „Lehrmeinung" des In- und Auslandes, daß es eine große Ausnahme bedeutet, eine makroskopisch und mikroskopisch „normale" Herzklappe vom 20. Lebensjahr aufwärts demonstrieren zu können.

Die „normale" Histologie der Herzklappen ist vornehmlich das Werk der Pathologen. Dabei bestehen heute noch störende Unterschiede der Bezeichnung und Abgrenzung der einzelnen Klappenschichten stärker in Deutschland als in Amerika, wo man sich um eine Vereinheitlichung sehr bemüht hat. Unter den Beschreibungen der normalen Anatomie legt z. B. PETERSEN noch 1935 keinen Wert auf die Unterscheidung von Klappenschichten. Er bildet Gefäße ab (Abb. 388, S. 326) an der Mitralis eines 1jährigen Kindes. BENNINGHOFF (1936) fußt auf der alten Darstellung von KÖNIGER (1903). RIBBERT (1924), MÖNCKEBERG

nissen

Auf die Planmessungen von Aortenklappen durch Gross und Moore (1937) sei hier nur hingewiesen

beitung ist uns dabei die Bedeutung der Zwischensubstanzen deutlich geworden die nun in der vorliegenden Abhandlung eine beherrschende Rolle spielen Wir haben nach Kenntnis der *Befunde an kindlichen Herzklappen unsere Ansicht über Wesen und Bedeutung der* Zwischensubstanzveränderungen beson

und A III 4 (S 41)

Das Interesse der Klinik an der Pathologie der Endokarditis ist in den letzten Jahren, abgesehen von der Morbiditätssteigerung, vor allem durch die Möglichkeiten der antibiotischen Therapie erneut wachgerufen worden. Wenn ihre Anwendung naturgemäß dem Kliniker vorbehalten bleibt, so haben sich die Hauptprobleme ihrer Grundlagen gerade auf dem Gebiet der Endokarderkrankungen konzentriert und im speziellen Zusammenhang mit der Endokarditis eine derartige Fülle von mikrobiologischen und anatomischen Fragen aufgeworfen, daß wir an ihrer Darstellung, bezogen auf die Verhältnisse an der Herzklappe, nicht vorbeigehen zu dürfen glauben.

Wenn bei manchen in dieser Darstellung behandelten Problemen zunächst die Frage nach ihrem unmittelbaren Zusammenhang mit den speziellen Bedürfnissen der Endokarditisforschung auftauchen sollte, so möchten wir hier der Ansicht Ausdruck geben, daß die spezielle Pathologie ebenso wie die Bakteriologie und Immunbiologie nur dann heuristisch wertvolle Resultate liefert, wenn sie mit *möglichst breiten Berührungsflächen in allgemein biologischen Grundfragen ruht*. Dabei wird es sich vielfach als notwendig erweisen, die erwähnten Einflüsse auf die heutigen Vorstellungen von der Pathogenese der Endokarditis aufzuzeigen und kritisch zu prüfen. Es ist dabei notwendig, auch Arbeiten zu erwähnen, die heute überholt sind. Mehr als in anderen Gebieten ergeben sich nämlich bei einer Durchsicht auch des neueren Schrifttums eine Reihe von Unklarheiten, die erst dann zu bereinigen sind, wenn Bedeutung und Benutzung bestimmter Begriffe in der Vergangenheit skizziert werden. Da wir so im Interesse der Klarheit gelegentlich gezwungen sind zu historisieren, haben wir auf eine zusammenfassende geschichtliche Einleitung verzichtet.

Wir sind uns bewußt, nur Rohmaterial liefern zu können, da wir, durch die Abgrenzung unserer Fächer bedingt, nur Teilsynthesen bilden können. Zu einer umfassenden Synthese aller Probleme der Endokarditis im Hinblick auf den kranken Menschen ist der Kliniker berufen. Dessen Einstellung aber wird zum guten Teil von der Solidität und Kritik der Darstellung der Grundlagen abhängen.

A. Allgemeine Pathologie der Endokarditis.

I. Bemerkungen zur normalen Anatomie.

Makroskopisch normal-anatomische Herzklappen gibt es nur beim Säugling und im frühen Kindesalter. In späterer Jugend und in höherem Lebensalter sind sie eine Ausnahme. Das ist eine sehr späte Erkenntnis! So wurden in allen bisherigen Darstellungen der normalen und pathologischen Anatomie und Histologie — auch in unseren eigenen früheren Untersuchungen — eine Fülle von Irrtümern und Fehldiagnosen verschuldet. Das geht so weit, daß *alle* bis in die neueste Zeit uns zugänglich gewordenen makrophotographischen Abbildungen als „normal" oder „unverändert" bezeichneter Herzklappen oder Herzklappenabschnitte unerkannte krankhafte Veränderungen aufweisen! Die Lehrbuchabbildungen müssen dementsprechend eine Korrektur erfahren. Verquellung, Verdickung von Klappenrand und Schließungsleiste, Schwund der schwimmhautartigen Ausziehungen (RIBBERT) am Segelklappenrand, knotige Verdickung des Nodulus Arantii und seine Verlagerung oder Verlängerung zum Taschenklappenrand, geringfügige Verwachsung der Aortenklappencommissuren, Verdickung oder Verwachsung von Sehnenfäden werden noch heute entweder nicht beachtet oder bagatellisiert oder als Varianten abgetan. Unsere eigene Erfahrung zeigt im Gegensatz zu dieser „Lehrmeinung" des In- und Auslandes, daß es eine große Ausnahme bedeutet, eine makroskopisch und mikroskopisch „normale" Herzklappe vom 20. Lebensjahr aufwärts demonstrieren zu können.

Die „normale" Histologie der Herzklappen ist vornehmlich das Werk der Pathologen. Dabei bestehen heute noch störende Unterschiede der Bezeichnung und Abgrenzung der einzelnen Klappenschichten stärker in Deutschland als in Amerika, wo man sich um eine Vereinheitlichung sehr bemüht hat. Unter den Beschreibungen der normalen Anatomie legt z. B. PETERSEN noch 1935 keinen Wert auf die Unterscheidung von Klappenschichten. Er bildet Gefäße ab (Abb. 388, S. 320) an der Mitralis eines 1jährigen Kindes. BENNINGHOFF (1936) fußt auf der alten Darstellung von KÖNIGER (1903), RIBBERT (1921), MÖNCKEBERG

oder vorwiegend in mehreren Klappenschichten gleichzeitig beobachtet Hierbei konnen die Entstehungsorte oft weit voneinander entfernt liegen Beginnt die Verquellung im Subendothel, dann entstehen umschriebene rundliche oder wurstformige Warzen zwischen Endothel und elastischer Lamelle (Abb 2 u 3) Liegt der Beginn in der subendokardialen Schicht oder in der fibrosen Grundschicht, dann kommt eine flachenhafte Verdickung des betroffenen Klappenabschnittes oder Sehnenfadens zustande (Abb 5—8), gelegentlich sogar bis zum Achtfachen der gewohnlichen Klappendicke (Abb 49) Bevorzugt im Gebiet des Klappenrandes, ofters auch in dem des Schließungsrandes, bilden sich dann eigentumliche knotige

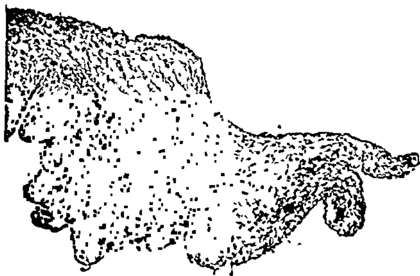


Abb 5 Tricuspidalis 7 Mon ♀ (Rachitis) Ausgeprägte serose Entzünd ing des Klappenrandes mit starker Verdickung desselben Vielfacher Kernuntergang fast völliger Schwund der kollagenen Fasern eiweißreiches Insudat Das Oberflachenendothel ist an der Oberfl che des Klappenrandes te lweise geschwunden dagegen an der ganzen Unterflache völlig erhalten (112 ×)

Verdickungen mit
SENREICH und V
schreiten der Verq
zur anderen vom
oder umgekehrt Diese Unterschiedlichkeit des Beginns und der Weiterentwicklung von den außeren Klappenschichten zum Klappeninnern wie auch vom Klappengrundstock zur Klappenober bzw -unterflache ist mit Sicherheit festzustellen und erscheint uns bedeutsam fur die formale und kausale Genese

Die einfache oder reine Form dieser serosen Entzundung laßt jegliche cellulare Infiltration oder Proliferation vermissen Es finden sich hochstens einige klein umschrieb
auch mit
Stelle Ül

Aus unseren Befunden an den Herzklappen geht hervor, daß diese in vieler Beziehung ein Paradigma zum Verhalten der Gefaßintima darstellen Wir beob-

nur die morphologische und metabolische Einheit einer einzigen Gewebsart vorliegt die zum andern nach Lage und Funktion einen Teil des Gefaßrohres darstellt Der Einwand daß im Gegensatz zur Arterie das Klappengewebe gefaßlos sei erscheint uns nicht wesentlich Die peripheren Blutgefaße aller Bauarten haben nur bis zu *einer bestimmten* Kalibergroße Vasa vasorum *Gefaße geringerer* Kaliberweiten entbehren solche zusatzliche Blutversorgung und erhalten ihre Durchstromung allein aus dem Blutstrom also von innen nach außen Das normale *gefaßfreie* Herzklappengewebe wird an beiden Flachen vom Blut umspult Seine Gewebestromung ist wohl oder vielleicht da Belege fehlen von der systolischen und diastolischen Druckwirkung abhangig und von dieser wechselweise ausgerichtet *Das pathologisch veranderte* Klappengewebe hat in einer Großzahl von Fallen eine sekundare Vascularisation durch Neubildung von Gefaßen erfahren die hier nun die Funktion von Vasa vasorum ubernehmen konnen Es ist nun wichtig festzustellen daß auf Grund unserer Untersuchungen im Auftreten seroser Durchtrankungen kein allgemeiner Unterschied besteht zwischen gefaßfreien und gefaßhaltigen Herzklappen Auf Unterschiede zwischen den einzelnen Klappenschichten kommen wir spater zuruck Bei der allgemeinen Betrachtung aber konnen wir die Herzklappe einem sonstigen Gefaßwandabschnitt gleichsetzen

Versuchen wir zum tieferen Verstandnis der Pathogenese dieser initialen Herzklappenveranderung eine Analyse so mussen wir vom Gleichgewichtszustand zwischen dem Blut dem Endothel als Blutgewebsschranke und dem Klappengewebe ausgehen Eine Anderung der Blutzusammensetzung beispielsweise eine *starke Verminderung des kolloidosmotischen (onkotischen) Druckes kann zur* Ödembildung fuhren Bis heute ist nur spekulativ zu erwagen in keinem Fall aber exakt bewiesen, ob es Klappendurchtrankungen auf Grund falscher Blutzusammensetzung gibt Eine vergleichende und kritische Untersuchung beispielsweise uber Klappenverquellungen bei Unterernahrten und Wohlgenahrten fehlt bislang *Eine uberzeugende Darlegung eines solchen Zusammenhanges kann nur aus der Anwendung neuester Eiweißfraktionierungsmethoden gewonnen* werden Auch die experimentelle Zufuhr hoher Eiweißdosen zur Erzeugung einer Endocarditis ist heute noch kein Beweis fur eine solche Annahme (s Abschn E I 3 S 256) Dasselbe gilt fur chemische Gifte Toxine und eine bei der experimentellen Endokarditis anzufuhrende Wirkung von Antigenen und Antikorpern

Im deutschen Schrifttum haben einen historischen bzw kritischen Ruck und Überblick ul [illegible] ng der Durchtränkungsvorgänge an Gefäßen und serosen Hauten SCHURMANN u [illegible] ROSSLE (1933) BAHRMANN (1937) BUCHNER (1944) TERBRUGGEN ([illegible] MEYER (1949) gegeben auf deren Darstellung verwiesen [illegible] e geschichtliche Wiederholung verzichten und [illegible] gegenuberzustellen Es ist das Ver [illegible] nd Parenchym am Beispiel der [illegible] allgemeine Bedeutung verliehen zu habe [illegible] rankenfunktion des Gefäßwandendothels also eine [illegible] fur ROSSLE die gewebliche Erkrankung von der Gefäßwand [illegible] ne Zellen (S 7) maßgebend Hierbei „kann der Ausgangspunkt sowohl das [illegible] ewebe sein (S 9) Verstehen wir diese Abgrenzung recht so meint ROSSLE daß ein [illegible] ne nur *eine* mögliche Ursache einer serosen Entzundung darstellt — EPPINGER (1935) hat bei Untersuchung von entzundungauslosenden *Giften den Austritt von Plasmaeiweiß aus der Blutbahn auf einen physikalischen* Permeabilitätsschaden der Gefäßwand zurückgefuhrt und dabei der Störung der Sauerstoffdiffusion besondere Bedeutung beigelegt — ZINCK (1940) verweist auf die Ergebnisse von EPPINGER (1935) *HOLZLOHNER und SEELICH (1935) die ihm bedeutsam sind fur den ganzen* Prozeß der Entparenchymisierung bei fast fehlender Zellulation (S 58) Er hebt die große Bedeutung der Serumwirkung auf das Gewebe hervor — BUCHNER (1944) hat mit zahlr Mitarbeitern *die Stoffwechselstorungen* unter dem Einfluß des allgemeinen Sauerstoff

[illegible] der Capillarwand wird nicht nur von seiner Beschaffenheit bestimmt [illegible]

Ve
toren
gange s
eine 1
werden kann

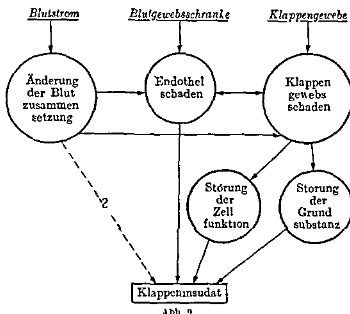


Abb 9

Welche Zuruckhaltung heute noch notig ist, welche Kenntnisse heute noch *fehlen geht beispielsweise daraus hervor, daß bei den bisherigen Darstellungen* die Wirkung
korpern in Sc
genauere Ana
tionskrankheiten eine entscheidende Rolle im Ablauf der Gewebsreaktionen

Wir haben fruher an anderer Stelle (BOHMIG 11, S 672ff) versucht, die serose Endokarditis — eine serose Entzundung des primar gefaßlosen Stutz gewebes der Herzklappe — zu analysieren und den desmolytischen Vorgang des Kollagen und Elastinabbaues den Storungen einer Schrankenfunktion der Ge faßwand gegenuberzustellen Wir haben damals die Überzeugung gewonnen, daß in den dabei vorliegenden Korrelationssystemen Zelle—Grundsubstanz, Blut—Gewebsflussigkeit eine Steuerung durch die ortsstandigen Gewebszellen angenommen werden muß

Die serose Entzundung gerade in der gefaßlosen Herzklappe beweist, daß hier ortsstandige Transport, Diffusions und Abbaustorungen vorliegen mussen die nicht anders denn als cellulare Leistungen oder cellulare Leistungsausfalle angesprochen und gedeutet werden konnen Gerade die Gefaßlosigkeit des kollagenen Herzklappengewebes einerseits die ortsstandige Begrenzung in den einzelnen Schichten zu Beginn der Erkrankung andererseits sind eine Stutze

websfeindlich" wirken *können* oder bei zusatzlicher lokaler Fermentschadigung der Zellen „gewebsfeindlich" wirken *mussen* Ob hierbei fluchtige oder anhaltende

erwahnten immunbiologischen Reaktionen auslosend oder unterhaltend wirken — das laßt sich heute noch nicht entscheiden Wir mochten aber herausstellen daß 1 im Reaktionsgefalle Blut ⇄ Zelle gleichwertige Partner vorliegen daß 2 der Schauplatz dieser Reaktion zwischen Blut und Zelle die Grundsubstanz der ein

gearbeitet zu haben

Wir mussen uns auch heute bescheiden mehr auszusagen wollen wir nicht in Hypothesen und Spekulationen abgleiten

2 Sogenannte fibrinoide Degeneration bzw Nekrose und interstitielle fibrinöse Entzundung

Gewebefibrin und fibrinoid haben wie kaum ein anderes pathologisches Entzundungsprodukt Bearbeitung und Diskussion gefunden Sie sind sowohl in ihrer Genese
unter d
wandelr
ihnen vorangehenden Gewebsveranderungen einerseits durch ihre chemische Analyse andererseits Im Laufe ihrer Erforschung ist dabei immer deutlicher geworden daß sie die engste Beziehung zum Blutplasma aufweisen und darum sehr haufig

unverander
Erscheinun
kommen
nicht rheumatischen Erkrankungen Zum Verstandnis dessen fur die Endokarditis mussen wir den Stand des heutigen Wissens in kurzen Auszugen entwickeln

Askanazy (19?1) am Beispiel des Magen Darm Geschwurs wieder aufgenommen Er postuliert als primären Vorgang eine Nekrose des Bindegewebes bzw seiner Grundsubstanz die

Versuchen wir nun aus dieser kurzen Wiedergabe der kausalgenetischen Faktoren der „Dysorie" und „serösen Entzündung" zu einer Systematik der Vorgänge an der Herzklappe zu gelangen. Wir glauben, daß heute nicht mehr als eine Rahmenvorstellung als Einteilungs- und Unterscheidungsversuch gegeben werden kann.

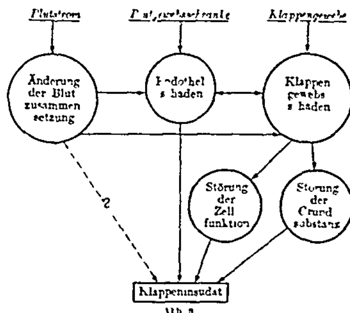


Abb. 8

Welche Zurückhaltung heute noch notig ist, welche Kenntnisse heute noch fehlen, geht beispielsweise daraus hervor, daß bei den bisherigen Darstellungen die Wirkung von Komplement, Antigenen (auch der sog. Autoantigene) und Antikörpern in Serum und Zelle ebensowenig gewürdigt oder gewertet wurde wie die genauere Analyse des Zellstoffwechsels. Diese Faktoren spielen bei allen Infektionskrankheiten eine entscheidende Rolle im Ablauf der Gewebsreaktionen.

Wir haben früher an anderer Stelle (Bohmig, II, S. 672ff.) versucht, die seröse Endokarditis — eine seröse Entzündung des primär gefäßlosen Stützgewebes der Herzklappe — zu analysieren und den desmolytischen Vorgang des Kollagen- und Elastinabbaues den Störungen einer Schrankenfunktion der Gefäßwand gegenüberzustellen. Wir haben damals die Überzeugung gewonnen, *daß in den dabei vorliegenden Korrelationssystemen* Zelle—Grundsubstanz, Blut—Gewebsflüssigkeit eine Steuerung durch die ortsständigen Gewebszellen angenommen werden muß.

Die seröse Entzündung gerade in der gefäßlosen Herzklappe beweist, daß hier ortsständige Transport-, Diffusions- und Abbaustörungen vorliegen müssen, die nicht anders denn als celluläre Leistungen oder celluläre Leistungsausfälle angesprochen und gedeutet werden können. Gerade die Gefäßlosigkeit des kollagenen Herzklappengewebes einerseits, die ortsständige Begrenzung in den

websfeindlich wirken *können* oder bei zusätzlicher lokaler Fermentschädigung der Zellen gewebsfeindlich wirken *müssen*. Ob hierbei flüchtige oder anhaltende

erwahnten immunbiologischen Peaktionen auslosend oder unterhaltend wirken — das laßt sich heute noch nicht entscheiden Wir mochten aber herausstellen daß 1 im Reaktionsgefalle Blut ⇄ Zelle gleichwertige Partner vorliegen daß 2 der Schauplatz dieser Reaktion zwischen Blut un l Zelle die Grundsubstanz der ein

gearbeitet zu haben

Wir mussen uns auch heute bescheiden mehr auszusagen wollen wir nicht in Hypothesen und Spekulationen abgleiten

2 Sogenannte fibrinoide Degeneration bzw Nekrose und interstitielle fibrinose Entzundung

Gewebefibrin und fibrinoid haben wie kaum e n anderes pathologisches Ent zundungsprodukt Bearbe tung und Diskussion gefunden Sie sind sowohl in ihrer Genese wie in ihrer Deutung noch heute umstritten Sie spielen eine Hauptrolle unter den pathologischen Erscheinungen der Herzklappenentzundungen und

Erscheinun
kommen
nicht rheur
ditis mussen wir den Stand des heutigen Wissens in kurzen Auszugen entwickeln

ASKANAZY (1J 1) am B spie des Bag ... wen Er postu liert als primären Vorgang eine Nekrose des Bindegewebes bzw seiner Grundsubstanz die

Versuchen wir nun aus dieser kurzen Wiedergabe der kausalgenetischen Faktoren der „Dysorie“ und „serösen Entzündung“ zu einer Systematik der Vorgänge an der Herzklappe zu gelangen. Wir glauben, daß heute nicht mehr als eine Rahmenvorstellung als Einteilungs- und Unterscheidungsversuch gegeben werden kann.

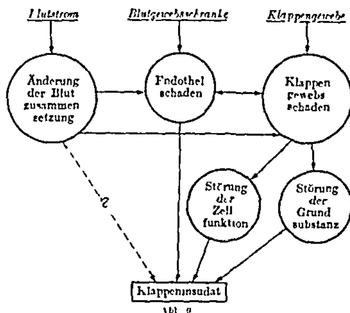


Abb. 9

Welche Zurückhaltung heute noch nötig ist, welche Kenntnisse heute noch fehlen, geht beispielsweise daraus hervor, daß bei den bisherigen Darstellungen die Wirkung von Komplement, Antigenen (auch der sog. Autoantigene) und Antikörpern in Serum und Zelle ebensowenig gewürdigt oder gewertet wurde wie die genauere Analyse des Zellstoffwechsels. Diese Faktoren spielen bei allen Infektionskrankheiten eine entscheidende Rolle im Ablauf der Gewebsreaktionen.

Wir haben früher an anderer Stelle (Bohmig 11, S. 672ff.) versucht, die seröse Endokarditis — eine seröse Entzündung des primär gefäßlosen Stützgewebes der Herzklappe — zu analysieren und den desmolytischen Vorgang des Kollagen- und Elastinabbaues den Störungen einer Schrankenfunktion der Gefäßwand gegenüberzustellen. Wir haben damals die Überzeugung gewonnen, daß in den dabei vorliegenden Korrelationssystemen Zelle—Grundsubstanz, Blut—Gewebsflüssigkeit eine Steuerung durch die ortsständigen Gewebszellen angenommen werden muß.

Herzklappe beweist, daß hier

störungen vorliegen müssen,

ler celluläre Leistungsausfälle

angesprochen und gedeutet werden können. Gerade die Gefäßlosigkeit des kollagenen Herzklappengewebes einerseits, die ortsständige Begrenzung in den einzelnen Schichten zu Beginn der Erkrankung andererseits sind eine Stütze für die Annahme, daß hier kein flüchtiges Ödem, sondern ein echtes irreversibles Gewebspathos vorliegt. Dieses kann ausgelöst werden von heterogenen Noxen, die sicher jederzeit irgendwie durch Menge, Konzentration, Dauer primär „gewebsfeindlich“ wirken *können* oder bei zusätzlicher lokaler Fermentschädigung der Zellen „gewebsfeindlich“ wirken *müssen*. Ob hierbei flüchtige oder anhaltende

collagen system am Beispiel des disseminierten Lupus erythematodes und des diffusen

wissen durch fibrinoide Verklebung

Dieser Entwicklungsgang der Auffassungen von Art und Auftreten des Fibrinoids seit der Konzeption von ROKITANSKY und den ersten früher so viel angegriffenen Untersuchungen von NEUMANN bis zur chemischen Analyse und einer echten Grundlagenforschung durch die amerikanischen Autoren bildet die Basis aller heutigen Diskussion und Kritik über das Vorkommen von Fibrinoid

deutschen und die zahlreichen

Verbreitung dieser Substanz bei

Das Auftreten bei der Endocarditis ist also in keiner Weise der Ausdruck einer bestimmten Art der Scha

zündung des Mesenchyms und entsprechend der besonderen und charakteristischen Erscheinungsform von einer fibrinösen Entzündung des Bindegewebes der Herzklappe zu sprechen

Wie der Name so sind Ort und Art des Auftretens von Fibrinoid eng verbunden mit dem Vorkommen echten Fibrins Eine gesonderte Darstellung der

dann eine Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin und eine Adsorption bedinge. Er spricht darum von fibrinoider Nekrose.

in den tieferen Lagen des subendothelialen Gewebes zwischen den Fibrillen und mit ihnen

Aufquellung und Auflösung der mesenchymalen Grundsubstanz an, ohne die Ausfällung echten Fibrins völlig in Abrede zu stellen.

BENEKE (1935) beschreibt bei Endocarditis verrucosa die Verschmelzung von Binde

Unsere *eigenen Untersuchungen* an Herzklappen haben uns zunächst gelehrt, daß der färberische Nachweis von echtem Fibrin in altem formalinfixiertem

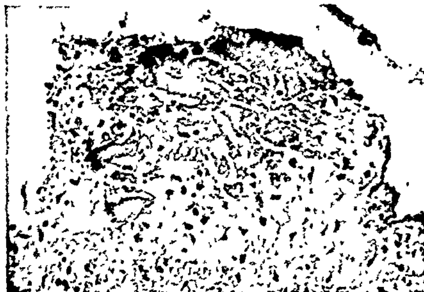


Abb. 11. Starke Vergrößerung der großen Warze von Abb. 10. Das seröse Insulat mit Kern- und Faserschwund ist in der Tiefe und an den beiden Seiten der Warze deutlich erkennbar. Die dunklen Flecken im Zentrum der Warze stellen das Fibrin dar. (* 0)

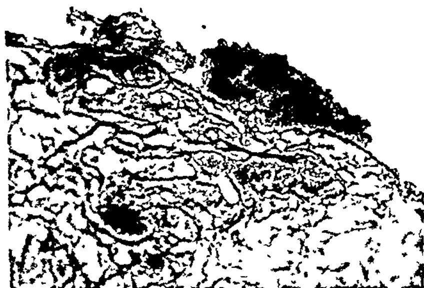


Abb. 12. Stärkere Vergrößerung des Teilausschnittes der großen aero-fibrinösen Warze bei Silberfärbung. *Dunkel gefärbt* sind die Fibrinmassen. Der Aufbruch an der Warzenoberfläche mit Fibrinaustritt ist deutlich erkennbar. (440 ×)

Material nicht oder nur teilweise, bei frischem, mit streng neutralisiertem Formol kurzfristig behandeltem Material dagegen in hohem Ausmaß gelingt. Die

interstitiellen fibrinösen Entzündung" der Herzklappe ist darum nicht d[illegible] führbar, wie wir zunächst geplant hatten. Schon der kurze historische Überb[illegible] der Befunde über das Fibrinoid läßt die Zusammengehörigkeit und das gem[illegible] schaftliche oder voneinander abhängige Auftreten deutlich werden. Jedoch i[illegible] erst in neuerer Zeit das Vorkommen von „interstitiellem Fibrin" als Charakte[illegible] ristikum einer abgrenzbaren Entzündung des Bindegewebes herausgearbeitet un[illegible] gewürdigt worden. In Verfolg der „serösen Entzündung" von Rössle (1933) hat W. W. Meyer (1949) neue Untersuchungen vorgelegt über die entzündlichen Vor[illegible] gänge der Aortenwand bei der Arteriosklerose. Nachdem schon Bredt (1932) und Holle (1940) ganz gleichartige Befunde erheben konnten, hat W. W. Meyer (1947/49) in seinen Untersuchungen zur Arteriosklerose als „ständige Begleit[illegible] erscheinung der ödematösen Durchtränkung der Polster ... Fibrinablagerungen



Abb. 10. A[illegible]tenklappe [illegible] (F[illegible]) Ausgeprägte warzenförmige seröse Entzündung. Die kleinen Warzen auf der rechten Seite der Abbildung enthalten nur seröses Insudat bei intaktem Endothel. Die große Warze auf der linken Seite der Abbildung zeigt außerdem fibrinöses Insudat mit beginnendem Aufbruch an der Warzenoberfläche. Hier Endothel [illegible] (100 ×)

im Intimagewebe festgestellt als netzartige Ausfällungen ... zwischen auseinandergedrängten Bindegewebsfibrillen" (S. 285). In anderen Fällen bleibt

[illegible]

begegnet man häufig erst an der Grenze des aufgelockerten Intimagewebes zu festeren Gewebsschichten (tiefere hyaline Partien der Polster, Intima-Media-grenze). Dieser Ausfällung des Fibrins an den inneren Grenzflächen geht eine Stauung der Ödemflüssigkeit voraus, die in die Gefäßwand vorgedrungen ist und durch die festen Gewebsmembranen der tieferen Gefäßwand aufgehalten wird" (S. 284).

kompakt[illegible]
und der e[illegible]
und Nekr[illegible]
als Vorga[illegible]

schriebenen Fibrinbeeten entwickeln wenn sich diese nach der Oberflache zu —



nach der Tiefe zu oder bei Erhaltensein der elastischen Lamelle eine scharfe Begrenzung vorliegen Wenn auch eine Bevorzugung von Klappenrand und Schließungsrand erkennbar ist *so deckt doch eingehende Untersuchung auf daß solche* fibrinose Entzundung an jeder Stelle der Ober und Unterflache der Herzklappe



Abb 15 Teil u s I n tt von Abb 14 bei starker Vergrößer ng Fla henhafter End tl eld fekt an der Oberfl che Fibrinablag rung teils amorph teils in dunnen Stre fen und Fad n zw s hen den Hist ocyten unter der Oberflache (86 ×)

auch der Seh
haben wir Fi
der fibrosen

Die ortlichen Beziehungen zwischen seroser Entzundung und fibrinoser Entzundung sind sehr auffallend und eindrucksvoll (Abb 10—12 14 15) Ein

färberische Ausbeute wird noch besser, wenn die Organstücke nach Formolbehandlung mit 1%igem Natriumcarbonat behandelt werden. Bei diesen technischen Vorsichtsmaßnahmen und Regeln lassen sich Farbunterschiede beobachten, die auf das Alter der F

doch die

Azan-Far homogene Beschaffenheit der Ausfällung sehen. Erst bei größeren, kompakteren oder flächenhaften und offensichtlich älteren Ausfällungen, erst bei gleichzeitigen Untergangserscheinungen von kollagenen Fasern oder reaktiver Histiocytenwucherung treten gemischte Farbtöne in Erscheinung. Die Azan-Färbung zeigt dann ein schmutziges Rot oder ein Violett. Damit verbunden ist meist eine leicht körnige oder wolkige Beschaffenheit der Ausfällung. Liegen beispielsweise größere Fibrinwarzen vor, so



Abb. 13. Aortenklappe. 35 J. (Schilddrüsencarcinom). Reine Fibrinwarze mit teilweise erhaltenem Endothel ohne jede Zellreaktion an der Basis bei alter abgelaufener Endocarditis verrucosa rheumatica. (56 ×.)

beginnen diese Farbänderungen mit Verlust der Homogenität stets im Innern und in der Tiefe der Fibrinwarze. Wir pflichten damit W. W. Meyer bei und nehmen an, daß nach dem färberischen Verhalten diagnostiziertes und bestimmtes Fibrinoid zum Teil degeneriertes Fibrin darstellt. Als zweiter bestimmender Einfluß ist der Untergang der Kollagensubstanz zu nennen, der sich histologisch erkennen und nachweisen läßt. Bei weitgehend erhaltener Struktur der kollagenen Fasern, zwischen denen eine Ausfällung erst beginnt, haben wir Fibrinoid nie gefunden, wohl aber immer bei Entkollagenisierung. Es scheint dann eine Mischung bz

zuliegen

MANN (193

es gibt deren noch mehr. Finden wir doch gleiches färberisches Verhalten und

in dem die Fibrinausfällung stets beginnt. Ebenso wie dort beobachten wir warzenartige und flächenhafte bzw. beetartige Fibrinablagerungen in dieser oberflächlichen Gewebsschicht. Das Klappenendothel ist in beginnenden Fällen stets vorhanden und erhalten, so daß die „innergewebliche" Ausfällung als „Insudat" (W. W. Meyer) eindeutig sicher zustellen ist. Es läßt sich ferner beweisen, daß sich die Fibrinwarzen aus um

schriebenen Fibrinbeeten entwickeln wenn sich diese nach der Oberflache zu — wohl zufolge des Insudatdrucks — vorwolben und schließlich unter Zerreißung des deckenden Endothels bersten konnen Nach der Tiefe zu drangt das fibrinose Insudat die kollagenen oder elastischen Fasern auseinander und liegt wie in einem Maschenwerk So kann eine unregelmaßige Abgrenzung der Fibrinausfallung



nach der Tiefe zu oder bei Erhaltensein der elastischen Lamelle eine scharfe Begrenzung vorliegen Wenn auch eine Bevorzugung von Klappenrand und Schließungsrand erkennbar ist so deckt doch eingehen le Untersuchung auf daß solche fibrinose Entzundung an jeder Stelle der Ober und Unterflache der Herzklappe



Abb 15 Teilausschnitt von Abb 14 bei starker Vergroßerung Flachenhafter Endotheldefekt an der Oberflache Fibrinablagerung teils amorph teils in dünnen Streifen und Faden zwischen den Histiocyten unter der Oberfläche (56)

auch der Sehnenfaden
haben wir Fibrin nur
der fibrosen Grundsch

Die ortlichen Beziehungen zwischen seroser Entzundung und fibrinoser Entzundung sind sehr auffallend und eindrucksvoll (Abb 10—12 14 15) Ein

Nebeneinander beider Entzündungsformen in ein und demselben Klappenabschnitt haben wir vielfach beobachtet und eine Ausfällung von Fibrin innerhalb seröser Warzen oder flächenhafter seröser Aufquellungen nachweisen können. Nach unseren bisherigen Befunden gibt es aber auch Fibrinwarzen und Fibrinbeete im Subendothel, die ohne das Zwischenstadium einer serösen Entzündung vorkommen (Abb. 13–16).

Vergleichen wir nun rückblickend die Angaben des Schrifttums mit unseren mikroskopischen Ergebnissen, so besteht eine auffallende Übereinstimmung mit den alten Beschreibungen von NEUMANN und RIBBERT an Herzklappen, von BREDT, HOLLE und W. W. MEYER an Gefäßen (Aorta und Arteria pulmonalis). Wir erkennen nur bei den ersteren einen Unterschied der Deutung. Diese Differenz



Abb. 1[illegible] Mitralis [illegible] (Essentielle Hypertonie) [illegible] hafte Fibrinablagerung unter der Klappenoberfläche [illegible] An der Klappe [illegible] warzenartige seröse Entzündung mit beginnender fibrinöser Insudation. Fibrin dunkel [illegible] gefärbt. (30 [illegible])

scheint uns jedoch durch die Darlegungen von W. W. MEYER schon bereinigt, so daß wir auch für die Herzklappen das Auftreten eines fibrinogenen Insudats

[illegible]

gang immer eine innergewebliche Fibrinausfällung ist, die allein oder in Gemeinschaft mit anderen eingeschwemmten Bestandteilen des Blutplasmas, Proteinen, Lipoiden und pathogenen Substanzen wie Bakterientoxinen oder sonstigen Giften eine frühzeitige Änderung erfahren mag. Andererseits ist eine ganz ähnliche Beeinflussung des einges [illegible] von seiten des vorher veränderten [illegible] g, Fibrose, Hyalinose usw.) wie au [illegible] randernden Klappengewebes nicht nur theoretisch möglich, sondern gegeben. Wie schon [illegible]

herausnehmen. Denn — nach dem oben angeführten Zitat — Nekrose von Kollagen und Elastin muß nicht Ursache einer innergeweblichen Fibrinausfällung sein, wie unsere Befunde bei seröser Entzündung der Herzklappe beweisen.

Nekrose von Kollagen und Elastin kann aber Anlaß zur Abwandlung von Fibrin in Fibrinoid sein Wohl aber erweisen die Befunde von ALTSHULER und ANGEVINE [illegible]

uberhaupt verschwinden

3 Entzundung mit Wärzchenbildung.

So alt die Bezeichnung oder Begriffsbestimmung einer Endocarditis verrucosa ist eine reinliche Scheidung zwischen Warzenbildung als Gewebsveranderung und solcher als *Abscheidungs*vorgang aus dem Blut ist im Schrifttum des In und Aus [illegible] rden In den deutschen Lehrbuchern der [illegible] vielmehr einmutig die Anschauung ver [illegible] durch Abscheidungsthrombose zustande kommt (RIBBERT, KAUFMANN ASCHOFF, DIETRICH, HUECK, HAMPERL) Hiervon macht nur KLINGE eine Ausnahme in seiner monographischen Darstellung der rheumatischen Endocarditis (s unten) Die Entstehung solcher warzenartiger [illegible] Vorgang mit nachfolgender Schadigung [illegible] als sekundarer Prozeß nach voran [illegible] ASCHOFF, DIETRICH, HUECK, HAMPERL) Bei der Angabe der morphologischen Bestandteile dieser thrombotischen Warzen betonen die einen das Vorhandensein von Blutplattchen (ASCHOFF), die andern von Fibrin (DIETRICH) oder homogenen Massen (RIBBERT) Bei langerem Bestehen erfolgt dann Organisation Unterschiedlich ist dagegen die Darstellung des Verhaltens der oberflachlichen Klappenschichten KAUFMANN (1922) und [illegible] 1924) teils scharfe Grenze zwischen [illegible] und Einpressen in das Gewebe [illegible] Sie, liegen der vom Endothel [illegible] homogenisierten, oberflachlichen [illegible]) Nach HAMPERL (1942) bilden sich zunachst typische ASCHOFFsche Knotchen in der Grundsubstanz der Klappe, dann folgt ein Einreißen des Endothels und letztlich Thrombenbildung [illegible] NER (1927) erwahnt bei der Endocarditis simplex seu verrucosa die Warzen [illegible] nur bei stark verdickten und vascularisierten Klappen und beobachtete [illegible] gene nach VAN GIESON gelb gefarbte Massen ohne Fibrinreaktion [illegible] Organisation der Auflagerungen bemerkt er So kamen Bilder zustande, [illegible] Anschein erweckten als drange die Auflagerung in das Klappen [illegible] (S 555) Bei der Endocarditis rheumatica schildert er Zellwucher [illegible] 1933) beschreibt im akuten [illegible] rd und streifenformige [illegible] der dem Endothel, [illegible], Darauf konnen sich [illegible] stammende Warzchen abscheiden oder nicht Allein die [illegible] Ref) kann aber auch ganz aus sich zur Warzchenbildung [illegible] (S 48 50) Er halt [illegible]

[illegible] durch Auflagerung von thrombotischen Massen [illegible] geschadigter Klappenstelle und

2 Warzchenbildung durch, [illegible] Umwandlung des Klappengewebes die, buckelformig das [illegible]

in dieser klassischen Form nur Ausnahmen sind, daß eine scharfe Unterscheidung der rheumatischen von anderen Endokarditiden „ein Trugschluß“ ist. Er weist darauf hin, daß unter den thrombotischen Auflagerungen bakterieller Endokarditiden auch kleine umschriebene Schädigungen im subendothelialen Klappengewebe zu sehen sind, die völlig denen bei rheumatischer Endokarditis gleichen. „Es handelt sich nicht um wesensverschiedene, sondern um den *Grad* der Schädigung nach voneinander abweichenden Formen der Klappenentzündung.“

Aus dieser kurzen Wiedergabe geht hervor, daß nach der noch heute gültigen Lehrmeinung das morphologische Hauptelement der warzenbildenden Entzündung der Abscheidungsthrombus des Blutes darstellt, daß *nur* KLINGE *neben diesem* eine Umwandlung des Klappengewebes als zweite Erscheinungsform stellt. Dabei wird in den Lehrbüchern meist nur von „Abscheidungen“ gesprochen ohne genaue Angabe, welcher Art dieselben seien. Erst nach Anführung der sekundären Organisationsvorgänge werden in diesen Darstellungen „strukturlose zusammengesinterte Massen und neuer Endothelüberzug“ (DIETRICH), „hyaline Umwandlung“ (ASCHOFF), „feinkrümelige, nach VAN GIESON gelb bis leicht bräunlich gelb gefärbte Massen“ (KIRSCHNER), „homogeneous hyaline vegetation“ (MAC CALLUM) *als Substanz der Warzen beschrieben. Es ist ferner auffällig, daß dieselben Angaben vorliegen bei der Schilderung der Endocarditis simplex*, sofern diese von der rheumatischen getrennt wird. Nur HUECK charakterisiert die Endocarditis simplex unterschiedlich von der rheumatischen als „Lockerung des Gewebsgefüges ... und fibrinoid-hyaline Degeneration der Grundsubstanz ... oft ohne thrombotische Abscheidungen“. Es ist dieselbe Form, die KLINGE als 2. Warzentyp beschrieben hat. Es hat jedoch schon RIBBERT (S. 215) auf die unterschiedliche und geringe Färbbarkeit dieser Thrombensubstanz hingewiesen, besonders der „flachen bandartigen Beläge“ der „homogenen bandförmigen Gerinnungsmassen“. Er schreibt: „Danach bestehen die Thromben teils aus deutlich ausgeprägtem Fibrin, teils aus körnig homogenen Massen, die entweder, was sich meist nicht mehr erkennen läßt, aus dicht zusammengesinterten Blutplättchen bestehen oder ein etwas anderes Eiweißausfällungsprodukt darstellen als das typische Fibrin, aber mit diesem innig verschmolzen sind“ (S. 216).

Die *Morphogenese* der Entzündung mit Warzenbildung ist auf Grund unserer eigenen Untersuchungen nur zu verstehen in Zusammenhang mit der Morpho

[illegible]

Klappen — und nicht nur dieses Organs! — vorangeht. Neben *flächenhafter* Ausbildung gibt es auch eine umschriebene warzenartige seröse Endokarditis (BOHMIG 12, Abb. 6—8). Diese „serösen Warzen“ entwickeln sich aus dem Subendothel der Herzklappe an Ober- und Unterfläche der Segelklappen bzw. Kammer- und Sinusfläche der Taschenklappen. Wie mein Mitarbeiter BEISCH (1950) nachweisen konnte, kann zu dem serösen Insudat (MEYER) ein fibrinoses Insudat hinzutreten, so daß die „serofibrinose Warze“ unter dem Druck des Insudates an der Oberfläche aufbricht und die amorphen Fibrinmassen wie eine Rauchfahne in Pilzform vorquellen und nun die von allen angeführten Voruntersuchern beschriebenen „homogenen strukturlosen zusammengesinterten Gerinnungsmassen oder Abscheidungen“ bilden, die bisher als die „eigentlichen [illegible] (Abb. 10—13). Aller[illegible] haben wir diesen Über
[illegible]osen
[illegible]tige

fibrinose Endokarditis bei Kl… …ehen nie beobachten konnen
Beisch und wir selbst haben … …n bei typischer Endocarditis
verrucosa rheumatica und b… …von alter vernarbender Endo
-carditis rheumatica mit … Endokarditis gefunden und
beschrieben [Beisch, (19… Entstehungsart und -form der
endokarditischen Warze … …kaler seroser Durchtrankung als
primarem und lokaler fib… und Ausfallung als sekundarem
Vorgang Theoretisch ist … …en ebenfalls gegeben Die Be
obachtung von Ribbert … …n Befunden, nur seine Deutung
daß die Veranderung der … …r oberflachlichen , Abscheidung
nachfolgt, entspricht m… …n Der Beginn ist stets in das
Klappengewebe, subendot… …el …nge eigentlich hervorhebt (S 48)
— zu verlegen

Die 2 Entstehungsfor…
gefunden die durch vora…
sierung im betreffenden K…
Schwund der elastischen … die Klappenschichten zu einem einzigen
hyalinen Gewebe verschn… …nd In solchen Fallen fehlt ein erkennbares

warzenartigen fibrinosen Entzundung kommen (Abb 13) Wir finden dann unter dem vorgebuckelten noch vorhandenen oder schon geborstenen Endothel amorphe Fibrinmassen, die nach der Tiefe zu durch zellarmes hyalines Bindegewebe scharf abgegrenzt sind Hier ist eine vorangegangene oder noch bestehende „serose" Warzenbildung nicht erkennbar

Die Entzundung mit Warzchenbildung der Herzklappen erweist sich auf Grund unserer eigenen Untersuchungen und der von Beisch als „interstitielle" Entzundung des Klappengewebes selbst Sie tritt in 3 Erscheinungsformen auf als

1 …
2
3 … u 2)

Das …
bose zu
eigentl…

1. Entzundung mit Abscheidungsthrombose.

beider Vorgange durchfuhrte Es ist ferner hervorzuheben, daß von Kaufmann und von Hueck allein bei der Endocarditis simplex das Fehlen einer selbst erst … …lagegen … …r beide … …rditis" … ist zu entnehmen, daß sie das Vorhandensein einer Thrombose als „regelmaßig" ansehen Das gilt bei den angefuhrten Autoren sowohl fur Endocarditis verrucosa wie

in dieser klassischen Form nur Ausnahmen sind daß eine scharfe Unterscheidung der rheumatischen von anderen Endokarditiden , ein Trugschluß ist Er weist darauf hin daß unter den thrombotischen Auflagerungen bakterieller Endokarditiden auch kleine umschriebene Schädigungen im subendothelialen Klappengewebe zu sehen sind die völlig denen bei rheumatischer Endokarditis gleichen Es handelt sich nicht um wesensverschiedene sondern um den *Grad* [illegible]

[illegible]

zündung der Abscheidungsthrombus des Blutes darstellt daß nur KLINGE neben diesem eine Umwandlung des Klappengewebes als zweite Erscheinungsform stellt Dabei wird in den Lehrbüchern meist nur von Abscheidungen gesprochen ohne genaue Angabe welcher Art dieselben seien Erst nach Anführung der sekundären Organisationsvorgänge werden in diesen Darstellungen strukturlose zusammengesinterte Massen und neuer Endothelüberzug (DIETRICH) hyaline Umwandlung (ASCHOFF) feinkrümelige nach VAN GIESON gelb bis leicht bräunlich *gelb gefärbte Massen* (KRISCHNER) *homogeneous hyaline vegetation* (MAC CALLUM) als Substanz der Warzen beschrieben Es ist ferner auffällig, daß dieselben Angaben vorliegen bei der Schilderung der Endocarditis simplex, sofern diese von der rheumatischen getrennt wird Nur HUECK charakterisiert die Endocarditis simplex unterschiedlich von der rheumatischen als Lockerung des Gewebsgefüges und fibrinoid hyaline Degeneration der Grundsubstanz , oft ohne thrombotische Abscheidungen Es ist dieselbe Form die KLINGE als 2 Warzentyp beschrieben hat Es hat jedoch schon RIBBERT (S 215) auf die unterschiedliche und geringe Färbbarkeit dieser Thrombensubstanz hingewiesen besonders der flachen bandartigen Beläge der homogenen bandförmigen Gerinnungsmassen Er schreibt Danach bestehen die Thromben teils aus deutlich ausgeprägtem Fibrin teils aus körnig homogenen Massen die entweder, was sich meist nicht mehr erkennen läßt aus dicht zusammengesinterten Blutplättchen bestehen oder ein etwas anderes Eiweißausfällungsprodukt darstellen als das typische Fibrin aber mit diesem innig verschmolzen sind (S 216)

Die *Morphogenese* der Entzündung mit Warzchenbildung ist auf Grund unserer eigenen Untersuchungen nur zu verstehen in Zusammenhang mit der Morphogenese einer serösen und einer fibrinösen Entzündung die wir in den vorangehenden Abschnitten darzustellen uns bemühten Vorgreifend den Angaben über [illegible]

[illegible]

bildung gibt es auch eine umschriebene warzenartige seröse Endokarditis (BÖHMIG 12 Abb 6—8) Diese serösen Warzen entwickeln sich aus dem Subendothel der Herzklappe an Ober und Unterfläche der Segelklappen bzw Kammer und Sinusfläche der Taschenklappen Wie mein Mitarbeiter BEISCH (1950) nachweisen konnte kann zu dem serösen Insudat (MEYER) ein fibrinöses Insudat hinzutreten so daß die serofibrinöse Warze unter dem Druck des Insudates an der Oberfläche aufbricht und die amorphen Fibrinmassen wie eine Rauchfahne in Pilzform vorquellen und nun die von allen angeführten Voruntersuchern beschriebenen , homogenen strukturlosen zusammengesinterten Gerinnungsmassen oder Abscheidungen bilden die bisher als die , eigentlichen ' [illegible]

fibrinose Endokarditis bei Kleink und erdnchen nie beobachten konnen
BEISCH und wir selbst haben si bei Er hsenen bei typischer Endocarditis
verrucosa rheumatica und bei K rations llen von alter vernarbender Endo-
carditis rheumatica mit chroni hakt ller Endokarditis gefunden und
beschrieben [BEISCH, (1950)] die Entstehungsart und -form der
endokarditischen Warze die K ition
primarem und lokaler fibrino chtrank
Vorgang Theoretisch ist ein nes A
obachtung von RIBBERT ents anz ur ren Befunden, nur seine Deutung
daß die Veranderung der Zu bstan ler oberflachlichen „Abscheidung
nachfolgt, entspricht nicht u Lrgebr en Der Beginn ist stets *in* das
Klappengewebe, subendotheli ue auch KLINGE eigentlich hervorhebt (S 48)
— zu verlegen

Die 2 Entstehungsform d r z n haben BEISCH und *wir* bei Herzklappen
gefunden, die durch voran
sierung im betreffenden
Schwund der elastischen F
hyalinen Gewebe verschmolzen sind In solchen Fallen fehlt ein erkennbares und abgrenzbares Subendothel Trotzdem kann es auch hier zu einer allerdings seltenen, umschriebenen Ödembildung oder serosen Entzundung unter dem Endothel und — haufiger — ohne dieses Vorstadium direkt zu einer umschriebenen warzenartigen fibrinosen Entzundung kommen (Abb 13) Wir finden dann unter dem vorgebuckelten, noch vorhandenen oder schon geborstenen Endothel amorphe Fibrinmassen, die nach der Tiefe zu durch zellarmes hyalines Bindegewebe scharf abgegrenzt sind Hier ist eine vorangegangene oder noch bestehende „serose" Warzenbildung nicht erkennbar

Die Entzundung mit Warzenbildung der Herzklappen erweist sich auf Grund unserer eigenen Untersuchungen und der von BEISCH als „interstitielle" Entzundung des Klappengewebes selbst Sie tritt in 3 Erscheinungsformen auf als

1
2
3

Das Hinzutreten einer angedeuteten oder nennenswerten Abscheidungsthrombose *zu diesem primaren Vorgang* warzenartiger Reliefveranderung hat mit der eigentlichen Morphogenese der Warzchen nichts zu tun

4. Entzundung mit Abscheidungsthrombose.

Wir haben uns im
dung der bislang mite
Abscheidungsthrombo
Beginn des letzten Kapitels wiedergegebenen bisherigen Anschauungen über Thrombenbildung verweisen Wir sehen, daß KLINGE als einziger eine Trennung beider Vorgange durchfuhrte Es ist ferner hervorzuheben, daß von KAUFMANN und von HUECK allein bei der Endocarditis simplex das Fehlen einer selbst erst
mikroskopisch erkennbarer
als bestimmendes Merkma
Erscheinungsformen der
bezeichnet Den Beschrei
entnehmen, daß sie das Vorhandensein einer Thrombose als „regelmaßig" ansehen Das gilt bei den angefuhrten Autoren sowohl für Endocarditis verrucosa

in dieser klassischen Form nur Ausnahmen sind, daß eine scharfe Unterscheidung der rheumatischen von anderen Endokarditiden „ein Trugschluß" ist. Er weist darauf hin, daß unter den thrombotischen Auflagerungen bakterieller Endokarditiden auch kleine umschriebene Schädigungen im subendothelialen Klappengewebe zu sehen sind, die völlig denen bei rheumatischer Endokarditis gleichen. „Es handelt sich nicht um wesensverschiedene, sondern um den *Grad* der Schädigung nach voneinander abweichenden Formen der Klappenentzündung."

Aus dieser kurzen Wiedergabe geht hervor, daß nach der noch heute gültigen Lehrmeinung das morphologische Hauptelement der warzenbildenden Entzündung der Abscheidungsthrombus des Blutes darstellt, daß nur KLINGE neben diesem eine Umwandlung des Klappengewebes als zweite Erscheinungsform stellt. Dabei wird in den Lehrbüchern meist nur von „Abscheidungen" gesprochen ohne genaue Angabe, welcher Art dieselben seien. Erst nach Anführung der sekundären Organisationsvorgänge werden in diesen Darstellungen „strukturlose zusammengesinterte Massen" und „neuer Endothelüberzug" (DIETRICH), „hyaline Umwandlung" (ASCHOFF), „feinkrümelige, nach VAN GIESON gelb bis leicht bräunlich gelb gefärbte Massen" (KRISCHNER), „homogeneous hyaline vegetation" (MAC CALLUM) als Substanz der Warzen beschrieben. Es ist ferner auffällig, daß dieselben Angaben vorliegen bei der Schilderung der Endocarditis simplex, sofern diese von der rheumatischen getrennt wird. Nur HUECK charakterisiert die Endocarditis simplex unterschiedlich von der rheumatischen als „Lockerung des Gewebsgefüges ... und fibrinoid-hyaline Degeneration der Grundsubstanz ... oft ohne thrombotische Abscheidungen". Es ist dieselbe Form, die KLINGE als 2. Warzentyp beschrieben hat. Es hat jedoch schon RIBBERT (S. 215) auf die unterschiedliche und geringe Färbbarkeit dieser Thrombensubstanz hingewiesen, besonders der „flachen bandartigen Beläge" der „homogenen bandförmigen Gerinnungsmassen". Er schreibt: „Danach bestehen die Thromben teils aus deutlich ausgeprägtem Fibrin, teils aus körnig homogenen Massen, die entweder, was sich meist nicht mehr erkennen läßt, aus dicht zusammengesinterten Blutplättchen bestehen oder ein etwas anderes Eiweißausfällungsprodukt darstellen als das typische Fibrin, aber mit diesem innig verschmolzen sind" (S. 216).

Die *Morphogenese* der Entzündung mit Warzenbildung ist auf Grund unserer eigenen Untersuchungen nur zu verstehen im Zusammenhang mit der Morphogenese einer serösen und einer fibrinösen Entzündung, die wir in den vorangehenden Abschnitten darzustellen uns bemühten. Vorgreifend den Angaben über Häufigkeit und Lebensalter der Träger einer „serösen Endokarditis" im speziellen Teil dieser Abhandlung (Abschn. C. I. 1. S. 108), haben unsere Befunde dargetan, daß eine seröse Entzündung zeitlich allen sonstigen Entzündungsformen der Herzklappen — und nicht nur dieses Organs! — vorangeht. Neben flächenhafter Ausbildung gibt es auch eine umschriebene warzenartige seröse Endokarditis (Bottmic 12 Abb. 6—8). Diese „serösen Warzen" entwickeln sich aus dem Subendothel der Herzklappe an Ober- und Unterfläche der Segelklappen bzw. Kammer- und Sinusfläche der Taschenklappen. Wie mein Mitarbeiter BEISCH (1950) nachweisen konnte, kann zu dem serösen „Insudat" (MEYER) ein fibrinöses Insudat hinzutreten, so daß die serofibrinöse Warze unter dem Druck des Insudates an der Oberfläche aufbricht und die amorphen Fibrinmassen wie eine Rauchfahne in Pilzform vorquellen und nun die von allen angeführten Voruntersuchern beschriebenen „homogenen strukturlosen zusammengesinterten Gerinnungsmassen oder Abscheidungen" bilden, die bisher als die „eigentlichen

[illegible]

Beobachtungen, die BEISCH bearbeitete Er konnte im Widerspruch auch zu unserer eigenen früheren Auffassung nachweisen, daß die sog „polyposen



Abb 21 Dasselbe Präparat wie Abb 19 und 20 bei Elastica Färbung Aufgesplitterte elastische Fasern oder Bruchstücke derselben reichen bis in die Zone der Fibrinausfällung hinein (90 ×)

Auflagerungen" nicht einer Abscheidungsthrombose ihre Entstehung verdanken, sondern abgerissenes Klappengewebe darstellen mit und ohne zusätzliche

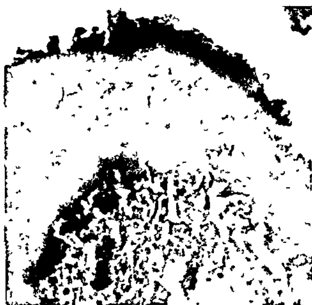


Abb 22 Aortenklappe 39 J ♂ (E ulcero-polyposa) Kein Thrombus sondern interstitielle fibrinöse Entzündung im ehemaligen Subendothel eines Klappenpolypen mit noch Bruchstücken elastischer Fasern innerhalb des Fibrins (500 ×)

Thrombenbildung (Abb 19—22) Er fand ebenso wie SUAREZ LOPEZ (1935) oft noch auf der Höhe bzw am distalen Ende der Polypen Bruchstücke elastischer

durch dunne, mit Kokken reichlich durchset-
schlage bedingt" (S. 224) Bei den schwer
falls nur von Niederschlagen und Th
maßen , Die Thromben bilden sel
rundliche oder hammerformige
schmaler Basis polypos aufsitzen I



Abb 19 Aort nklappe 36 J J (I ul eros-polyposa) Flach haftende fibrinöse Ent fläche einer polyposen Exkrescenz Azan Färbung (30

Bei ihrer Konsistenz versteht man es, daß sie leicht in kleinen tikeln abreißen und verschleppt werden konnen Auch werden Thromben in ganzem Umfang abgelost Solche embolischen Vor, naheliegend daß man sich wundert, wenn sie nicht haufig oder gefunden werden (S. 225)



Abb 20 Dasselbe Praparat wie Abb 19 bei Silberfarbung Man erkennt deutlich mit Lupe die Silberfibrillen und argentophilen Fasersysteme innerhalb des interstitiellen ausgefallenen Fibrins (60 ×)

... Pseudo

Im Gegensatz zu dieser bisherigen Darstellung der polyposen Vegetationen als „thrombotische Auflagerungen und Niederschlage" stehen nun unsere eigenen

klappe und demnach weniger in einer Bakterienbesiedlung gegeben sind Kon trollieren wir andererseits die Literaturangaben bezüglich des Beginns der Endocarditis ulcerosa, so wird entweder als erstes das Haften von Bakterien oder

und er bespricht sie eingehend DIETRICH ist der einzige, der dem Vorgang der Bakterienhaftung eine Erklarung widmet Notwendige Mehrfachinfektion, Sen *sibilisierung, Gewebsabstimmung bzw Reaktionslage des Organismus* Es sind aber unseres Erachtens doch zwei sehr verschiedene Dinge, wenn das Schrift- tum einerseits die große Haufigkeit „alter" mit Vernarbung und Sklerosierung

aus — und so nicht nur beim Herzklappengewebe Wir folgern daraus daß eine Bakterienhaftung *ausschließlich* auf einer *„pathologisch* veranderten Klappe (RIBBERT) in des Wortes eigener Bedeutung und bezogen auf die Veranderung des Klappengewebes als Ganzes zustande kommen kann

Das morphologische Substrat solcher vorangehender Klappenveranderungen haben w ... ung mit KRÜCKEI ... n Herz klappen ... voran ... 2, S 61) aufgezeigt ... speziellen Pathologie ... der experimentellen Endokarditis (Abschnitt E, II, S 264) vorgelegt Aus diesen im wesentlichen eigenen Untersuchungen wie aus dem Vergleich mit dem speziellen Schrifttum geht hervor, daß ganz bestimmte morphologische Gewebsveranderungen und wahrscheinlich ebenso bestimmte, aber heute noch wenig erforschte und bekannte serologische und immunbiologische Veranderungen vorangegangen sein mussen, um eine Keimhaftung im Herzklappengewebe zu bedingen Wir werden auf diese sehr komplexen Vorgange spater zuruckzukommen haben Hier mochten wir ordnungsgemaß nur die anatomisch mikroskopischen Veranderungen wiedergeben

Nachdem wir das Vorkommen einer serosen Endokarditis schon beim Feten

uberwaltigende Zahl rheur ... beschrieben wurde haben ... von BALDASSARI (1909) so ... gelegt daß es schon im 1 und 2 Lebensjahrzehnt *keine* „normale" oder „unver anderte Herzklappe mehr gibt Wir haben in diesen angefuhrten Veroffent lichungen ferner nachweisen konnen, daß alle diese fruhjugendlichen Verande rungen zum makroskopisch erkennbaren Schwund der hautchenformigen Aus ... d Ausbuchtung des ... hnenfaden fuhren ... Hyalinisation und ... Entelastinisierung und Degeneration der bindegewebigen Grundsubstanz Entgegen unserer bis-

Fasern oder sonstige Reste ehemaligen Klappengewebes. Danach erweisen s polyposen Thromben als primare Gewebspolypen und echte Vegetationen Sinne der guten alten Bezeichnung. Ihre unregelmäßige, oft vielgestaltige O flache ist das Produkt neuer Fibrinwarzen und zusatzlicher Ulceration und zum geringsten Teil durch thrombotische Abscheidungen aus dem Blut beding. Das Stroma der Polypen setzt sich aus altem Klappengewebe und neugeb detem *Granulationsgewebe zusammen, in dem alte Hyalinose und frische Nekro* oft nur bei Anwendung verschiedener Spezial- und Bindegewebsfarbungen unter scheidbar sind. Auf Grund dieser Ergebnisse hat die Bezeichnung „Thrombo endokarditis" ihre Berechtigung verloren, ist die ubliche Darstellung der emboli schen Verschleppung thrombotischer Herzklappenauflagerungen endgultig zu korrigieren.

5. Ulceröse Entzündung.

Die Entstehung eines Klappengeschwures setzt in allen bisherigen Darstellungen eine Besiedlung der Klappenoberflache mit Bakterien voraus. Anfangsstadien einer solchen Geschwursbildung wurden nicht gesondert beschrieben, weil sie dem Pathologen nicht zu Gesicht kommen. Schon aus der Wiedergabe der von den verschiedenen Autoren getroffenen Einteilung der Entzundungsformen geht hervor, daß im allgemeinen eine Trennung der ulcerosen von der polyposen Endokarditis nicht moglich erscheint wegen der Haufigkeit des gemeinschaftlichen Vorkommens. Die Vielgestaltigkeit von Ätiologie, anatomischer Erscheinungsform miteinander kombinierter Veranderungen und des klinischen Verlaufs lassen auch den alten Einteilungsversuch von KONIGER ungeeignet erscheinen, wie RIBBERT dartut. Wir pflichten RIBBERT ganz bei, wenn er sagt: „Aber wenn man, wie es in unserer Darstellung geschehen sollte, nur anatomische Merkmale zur Unterscheidung verwertet, dann stoßt man auf große Schwierigkeiten" (S. 223). *Diese anatomischen Schwierigkeiten bei der Endocarditis ulcerosa sind* durch 3 Faktoren gekennzeichnet:

1. Eine scharfe Grenze gegenuber der verrukosen Endokarditis gibt es freilich nicht (RIBBERT S. 222).

2. Die morphologischen Substrate der Endocarditis verrucosa und der Endocarditis ulcerosa kommen haufig gleichzeitig an ein und derselben Herzklappe oder g [illegible]

3. [illegible]

patho[illegible]

Zu *Punkt 1* haben sich gleichsinnig ausgesprochen: nur graduelle Verschiedenheit (KAUFMANN), alle Übergange zu dem Typus der Thromboendocarditis simplex (ASCHOFF), Übergange (DIETRICH), keine scharfe Grenze zwischen den einzelnen Formen, alle Zwischenstufen vorhanden (KLINGE).

Zu *Punkt 2* finden wir Bestatigungen bei KAUFMANN, RIBBERT, KIRSCHNER.

Bezuglich *Punkt 3* besteht eine einheitliche Auffassung bei allen Voruntersuchern sowohl im allgemeinen wie bezuglich der bevorzugten Entwicklung auf *allen rheumatischen Klappennarben. RIBBERT fuhrt als „Pradilektionsstellen"* zusatzlich auch arteriosklerotische Klappenlasionen (S. 223) an. — Wenn wir die „Lehrmeinungen" recht verstehen, wenn RIBBERT von „besonderer Vorliebe", alle andern Autoren von „bevorzugtem" Auftreten der Endocarditis ulcerosa an veranderten Herzklappen sprechen, dann muß die allgemeine Beobachtung dahingehend ausgelegt werden, daß eine Endocarditis ulcerosa auf *unveranderter* Herzklappe selten ist. *Im Schrifttum scheint mir diese Auslegung nicht aus*reichend gewurdigt. Besagt sie doch, daß die Entstehungsbedingungen eben vorwiegend oder bevorzugt in vorangegangenen *Gewebs*veranderungen der Herz

Klappe und demnach weniger in einer Bakterienbesiedlung gegeben sind Kontrollieren wir andererseits die Literaturangaben bezüglich des Beginns der Endocarditis ulcerosa, so wird ent[illegible]ler als er[illegible]tes das Haften von Bakterien oder [illegible] Wir haben aber dieselbe Endo[illegible]rditis verrucosa in der bisherigen [illegible]laften der Bakterien gesprochen wird, dann gilt — so nehmen wir an — wahrscheinlich die bei den meisten Autoren unausgesprochene Übernahme d[illegible] alten Beobachtung von KONIGER, der phagocytierte Kokken in Endothelien beschrieb [illegible] und er bespricht sie eingehend DIETRICH [illegible] Bakterienhaftung eine Erklarung widmet [illegible] sibilisierung, Gewebsabstimmung bzw Reaktionslage des Organismus Es sind aber unseres Erachtens doch zwei sehr verschiedene Dinge, wenn das Schrifttum einerseits die große Haufigkeit alter mit Vernarbung und Sklerosierung einhergehender Klappenveranderungen hervorhebt andererseits eine bestimmte „Reaktionslage" und Gewebsabstimmung im Sinne einer gesteigerten Reaktivität des Gewebes annimmt Logischerweise schließt das eine eigentlich das andere aus — und so nicht nur beim Herzklappengewebe Wir folgern daraus, daß eine *Bakterienhaftung ausschließlich auf einer pathologisch veranderten Klappe*' (RIBBERT) in des Wortes eigener Bedeutung und bezogen auf die Veranderung des Klappengewebes als Ganzes zustande kommen kann

Das morphologische Substrat solcher vorangehender Klappenveranderungen haben wir in früheren Untersuchungen in gemeinsamer Veroffentlichung mit KRUCKEBERG und WALDOW (1934 1935) in neueren Beobachtungen an Herz[illegible] den voran[illegible] aufgezeigt [illegible] Pathologie der Endokarditis (Abschn C, I u II S 105) wie auch der experimentellen Endokarditis (Abschnitt E, II, S 264) vorgelegt Aus diesen im wesentlichen eigenen Untersuchungen wie aus dem Vergleich mit dem speziellen Schrifttum geht hervor, daß ganz bestimmte morphologische Gewebsveranderungen und wahrscheinlich ebenso bestimmte *aber heute noch wenig erforschte und bekannte* serologische und immunbiologische Veranderungen vorangegangen sein müssen, um eine Keimhaftung im Herzklappengewebe zu bedingen Wir werden auf diese sehr komplexen Vorgange spater zurückzukommen haben Hier mochten wir ordnungsgemäß nur die anatomisch mikroskopischen Veranderungen wiedergeben

Nachdem *wir* das Vorkommen einer serosen Endokarditis schon beim Feten in utero, die Haufung bei Kleinkindern und Jugendlichen, die große Zahl taglich im Sektionssaal aufzeigbarer Endokardreaktionen" in Form von Quellungssklerosen nachweisen konnten — nachdem im internationalen Schrifttum die überwaltigende Zahl rheumatischer Herzklappenerkrankungen in fruher Jugend beschrieben wurde, haben wir in Übereinstimmung mit den alten Beobachtungen von BALDASSARI (1909) sowie FELSENREICH und v WIESNER (1916) früher dargelegt, daß es schon im 1 und 2 Lebensjahrzehnt *keine* „normale' oder „unveranderte' *Herzklappe mehr gibt Wir haben in diesen angeführten Veroffentlichungen* ferner nachweisen konnen, daß alle diese frühjugendlichen Veranderungen zum makroskopisch erkennbaren Schwund der hautchenformigen Auslaufer des Klappenrandes (sog Schwimmhaut), Verdickung und Ausbuchtung des Schließungsrandes Verwachsung und Verdickung der Sehnenfaden führen Mikroskopisch entspricht diesem Befund eine Sklerosierung Hyalinisation und Vernarbung *aller* Klappenschichten mit Entkollagenisierung, Entelastinisierung und Degeneration der bindegewebigen Grundsubstanz Entgegen unserer bis-

Fasern oder sonstige Reste ehemaligen Klappengewebes Danach erweisen sich die polyposen Thromben als primare Gewebspolypen und echte Vegetationen im Sinne der guten alten Bezeichnung Ihre unregelmaßige oft vielgestaltige Oberflache ist das Produkt neuer Fibrinwarzen und zusatzlicher Ulceration und nur zum geringsten Teil durch thrombotische Abscheidungen aus dem Blut bedingt Das Stroma der Polypen setzt sich aus altem Klappengewebe und neugebildetem Granulationsgewebe zusammen in dem alte Hyalinose und frische Nekrose oft nur bei Anwendung verschiedener Spezial und Bindegewebsfarbungen unterscheidbar sind Auf Grund dieser Ergebnisse hat die Bezeichnung „Thromboendokarditis" ihre Berechtigung verloren ist die ubliche Darstellung der embolischen Verschleppung thrombotischer Herzklappenauflagerungen endgultig zu korrigieren

5. Ulceröse Entzündung.

Die Entstehung eines Klappengeschwures setzt in allen bisherigen Darstellungen eine Besiedlung der Klappenoberflache mit Bakterien voraus Anfangsstadien einer solchen Geschwursbildung wurden nicht gesondert beschrieben weil sie dem Pathologen nicht zu Gesicht kommen Schon aus der Wiedergabe der von den verschiedenen Autoren getroffenen Einteilung der Entzündungsformen [illegible]

[illegible] form miteinander kombinierter Veranderungen und des klinischen Verlaufs [illegible] auch den alten Einteilungsversuch von KÖNIGER ungeeignet erscheinen wie RIBBERT dartut Wir pflichten RIBBERT ganz bei wenn er sagt Aber wenn man wie es in unserer Darstellung geschehen sollte nur anatomische Merkmale zur Unterscheidung verwertet dann stoßt man auf große Schwierigkeiten (S 223) Diese anatomischen Schwierigkeiten bei der Endocarditis ulcerosa sind durch 3 Faktoren gekennzeichnet

1 Eine scharfe Grenze gegenuber der verrukosen Endokarditis gibt es freilich nicht (RIBBERT S 222)

2 Die morphologischen Substrate der Endocarditis verrucosa und der Endocarditis ulcerosa kommen haufig gleichzeitig an ein und derselben Herzklappe [illegible]

[illegible]

Zu *Punkt 1* haben sich gleichsinnig ausgesprochen nur graduelle Verschiedenheit (KAUFMANN) alle Übergange zu dem Typus der Thromboendocarditis simplex (ASCHOFF) Übergange (DIETRICH) keine scharfe Grenze zwischen den einzelnen Formen alle Zwischenstufen vorhanden (KLINGE)

Zu *Punkt 2* finden wir Bestatigungen bei KAUFMANN RIBBERT KRISCHNER

Bezuglich *Punkt 3* besteht eine einheitliche Auffassung bei allen Vorunter [illegible] bezuglich der bevorzugten Entwicklung auf [illegible] RIBBERT fuhrt als „Pradilektionsstellen [illegible] Klappenlasionen (S 223) an — Wenn wir die „Lehrmeinungen" recht verstehen wenn RIBBERT von „besonderer Vorliebe", alle andern Autoren von bevorzugtem Auftreten der Endocarditis ulcerosa an „veranderten" Herzklappen sprechen dann muß die allgemeine Beobachtung dahingehend ausgelegt werden daß eine Endocarditis ulcerosa auf *unveranderter* Herzklappe selten ist Im Schrifttum scheint mir diese Auslegung nicht ausreichend gewurdigt Besagt sie doch daß die Entstehungsbedingungen eben vorwiegend oder bevorzugt in vorangegangenen *Gewebs*veranderungen der Herz

Bakterien jedoch erst an 3. Stelle in der Ursachenreihe einer Geschwürsbildung, aber an erster Stelle der Bedingungen, Geschwüre zu unterhalten und ihre Ausheilung zu verhindern oder wenigstens zu erschweren. Diesem Ergebnis muß bei zukünftigen Darstellungen Rechnung getragen werden.

6. Bakterielle Entzündung

Wie Lehrmeinungen älteres und neueres Schrifttum übereinstimmen, daß bei der Endocarditis verrucosa (sowohl simplex wie rheumatica) Bakterien fehlen, so wird gleichermaßen hervorgehoben, daß Keime aller Art eine ausschlaggebende Rolle bei der Endocarditis ulcerosa seu polyposa (Endocarditis mycotica maligna) spielen, ganz besonders bei der chronischen Form (Endocarditis lenta).

Wir haben in den vorangehenden Abschnitten diese bisherige Annahme und Darstellung einer allgemeinen und speziell morphologischen Kritik unterzogen. Wir haben Gegengründe und Ergebnisse umfangreicher eigener Untersuchungen beigebracht, die eine ganz andere Morphogenese der Geschwürs- und Polypenbildung an Herzklappen wahrscheinlich machen. Die Bakterienhaftung an der Klappenoberfläche oder *unterfläche erwies sich bei beiden Erscheinungsformen* der ulcerösen wie der polypösen Endokarditis als ein sekundärer Vorgang, als ein zusätzliches Geschehen. Damit finden die vielen als Widersprüche gedeuteten, auf falsche Technik der Blutkultur oder der bakteriologischen Sektionssaaltechnik, auf besondere Keimarten bezogenen Beobachtungen und Befunde sowie die als Sonderform der subakuten bakteriellen Endokarditis abgegrenzte abakterielle Endocarditis (Libman-Sacks) ihre Erklärung. Wir verweisen hierbei auf Kritik, Befunde und Darlegung der Spezialfragen in Abschnitten der bakteriologischen Kapitel. Hiernach gibt es bei der ulcerösen oder polypösen Endokarditis keine *primäre*, sondern nur eine *sekundäre* bakterielle Entzündung der Herzklappe. *Damit steht in Einklang, daß schon die damals noch bakteriologisch* geschulte Pathologengeneration bis zu Ribberts Handbuchdarstellung (1924) bei der bakteriellen Endokarditis dieselben morphologischen Klappenveränderungen beobachtete und bei ganz verschiedener Keimbesiedlung der Klappen beschrieb. Schon aus diesen alten oder älteren Beschreibungen geht hervor, daß auch damals keine für eine bestimmte Keimart charakteristische bakterielle Entzündung der Herzklappen gefunden wurde. Ferner wird schon in diesen älteren Beschreibungen hervorgehoben, daß ganz heterologe Erreger dasselbe morphologische Erscheinungsbild der bakteriellen Endokarditis hervorrufen. Als Erklärung hierfür galt, daß das Herzklappengewebe in seinen Reaktionsmöglich*keiten beschränkt sei, daß andererseits* der Bakterienwirkung auf das Gewebe kein spezifisches Verhalten eigen sei mit Ausnahme der Tuberkulose. Für diesen Tatbestand liegt seit fast 100 Jahren ein umfangreiches Beweismaterial vor, aber ohne die Schlußfolgerung, daß die Bakterien nicht die primäre kausal- und formalgenetische Ursache sein können. Ja, im anglo-amerikanischen Schrifttum ist man unter Einfluß und Bedeutung von Libman sogar mit vermeintlich notwendiger Kritik seit 1912 dazu übergegangen, aus kausalgenetischer Betrachtung die Termini ulceroese oder polypoese Endokarditis auszumerzen und dafür die Bezeichnung „subacute bacterial endocarditis" einzuführen und nunmehr ausschließlich anzuwenden. Wir werden uns in einem späteren Kapitel mit der Bezeichnung und Abgrenzung der einzelnen Endokarditisformen auseinanderzusetzen haben. Hier möchten wir nur hervorheben, daß diese Bezeichnung der amerikanischen Forscher nach unseren neuen, hier vorgelegten Befunden und Schlußfolgerungen keine ätiologische ist, wie sie vermeinen.

Auf Grund unserer eigenen Untersuchungen, der Beobachtungen unserer Mitarbeiter und der kritischen Würdigung des Schrifttums gibt es — auf das

Geschehen an der Herzklappe bezogen — folgende 2 Formen der bakteriellen Herzklappenentzündung

1. Eine (weitgehend) primäre Form bei massiver Bakteriämie durch plötzliche und anhaltende Keimeinschwemmung hochpathogener (pyogener) Erreger in die Blutbahn. Beispiel: Akute schwere Sepsis oder Pyämie bei oder nach eitriger Thrombophlebitis nach Tonsillitis, infiziertem Abort, Osteomyelitis, experimenteller Infektion.

2. Eine sekundäre Form bei passagerer Bakteriämie, also geringgradiger Keimeinschwemmung relativ apathogener Erreger in die Blutbahn. Beispiel: Klinisch unbemerkte Keimeinbrüche bei Zahnfleischerkrankungen, bei operativen Eingriffen in der Mundhöhle, an den Harnwegen, im Bauchraum, Darmerkrankungen (?). Nähere Angaben s. Abschnitt C VI 2 (S. 201).

Die *1. Form* kann vielleicht auftreten unabhängig vom Zustand der Herz-
... nd und Ausmaß vorangegangener pathologischer
... nd wohl Pathogenität und Keimzahl von aus-
... Bedeutung. Es sind dies die Erkrankungsfälle
... materials von Koniger (1903) darstellten und die heutzutage der Pathologe dank der Erfolge der Sulfonamid- und Penicillintherapie nicht oder nur als sehr seltene Ausnahme erlebt. Aus diesem Grunde können wir zu dieser Form auch keine neuen morphologischen und bakteriologischen Befunde beim Menschen beibringen. — Die Abgrenzung der 1. Form — das muß einschränkend betont werden — stellt so lange ein theoretisches Postulat dar, bis an neuem Untersuchungsmaterial der endgültige Nachweis erbracht ist, daß keine bestimmten oder charakteristischen Klappenveränderungen vorliegen, die die Keimansiedlung bedingen.

Die *2. Form* tritt auf allein in Abhängigkeit von einer zur Zeit der (passageren) Bakteriämie bestehenden interstitiellen (serösen?) fibrinösen Herzklappenentzündung. Letztere kann später bakterienhaltig oder bakterienfrei sein nach Maßgabe der bakteriellen Sekundärinfektion. Theoretisch schließt das nicht aus, daß beide Vorgänge auch synchron auftreten können. Wir verweisen hierzu auf unsere Ergebnisse in Abschn. C VI 3 (S. 209).

Naturgemäß sind früheste Stadien einer interstitiellen fibrinösen Endocarditis oft Zufallsbefunde oder erst bei langwierigen Untersuchungen in Stufenschnitten zu finden. Diese sind allerdings *stets* bakterienfrei, soweit darauf gerichtete histologische Untersuchungen Auskunft geben und mit der Einschränkung, die allem Bakteriennachweis im Schnittpräparat eignet. Sie sind ferner bakterienfrei bei *verschiedenen* Formen der Endokarditis, bei denen eine interstitielle fibrinöse Entzündung beobachtet wird, wie wir im speziellen Teil auszuführen haben werden. In unseren Überlegungen ist jedoch mit dieser histologischen Methode keinerlei Beweis zu erbringen, daß nicht doch einige wenige Bakterien im fibrinösen Insudat enthalten sind. Ist somit eine direkte Beweisführung nicht möglich, so läßt sich auf indirektem Wege die Bakterienfreiheit ... wahrscheinlich machen, da wir ja verschiedene
... die sich in ihrem weiteren Verlauf
... simplex, E. verrucosa rheumatica
... schauung von v. Albertini werden
... Wir müssen also feststellen, daß die
... ditis nicht erfaßbar sind. Die fort-
... *schließlich* in Gemeinschaft mit einer
... diesem Verhalten, das sich immer
... r die Richtigkeit unserer Einteilung
... g, daß die Keimhaftung und damit

auch die bakterielle Entzündung sekundäre Vorgänge sind Wir finden die Bakterien in diesen Stadien sowohl an der Oberfläche wie in der Tiefe der Fibrinablagerungen und wesentlich seltener auch unterhalb derselben in dem Demarkationswall und Granulationsgewebe der tieferen Herzklappenschichten Sie liegen hier als wolkige Kolonien oder geballte Haufen wie auch in diffuser Verteilung Bei Beurteilung ihrer Menge muß stets die postmortale Anreicherung in Rechnung gestellt werden Das gilt vor allem bei den Massen, die oft bei der chronischen polyposen Endokarditis oberflächennahe angetroffen werden

Wir haben nun die Gewebsreaktionen solcher bakterieller Entzündung anzuführen und entsprechend unserer bisherigen Darlegung dabei die Unterschiede zur abakteriellen fibrinösen Entzündung einerseits die Beziehung zur Entzündung mit Abscheidungsthrombose andererseits besonders herauszustellen Die *eigenen Untersuchungen* haben hierzu in Ergänzung der eben schon angeführten Befunde ergeben Ebenso wie ein fibrinoses Herzklappeninsudat anscheinend längere Zeit reaktionslos bezüglich des Insudats selbst wie bezüglich des umgebenden Klappengewebes liegen bleiben kann — ebenso reaktionslos scheinen sich oft die Bakterien in der Fibrinwarze oder dem bandartigen subendothelialen Fibrinbeet verhalten zu können Sie bilden Kolonien wechselnder Größe wie in einem künstlichen Nährboden und führen eine anscheinend sehr langsame Zersetzung nur des Fibrins herbei Solche ist erkennbar an körnigem Fibrinzerfall und metachromatischer wolkiger Verfärbung Bei fortgeschrittenen Fällen haben wir eine Bakterienverbreitung ebenfalls bevorzugt nach Art des Auswachsens einer Kolonie beobachtet Spät erst scheinen die Leukocyten einzuwandern wobei beide Wege von seiten des Blutes und der Klappenoberfläche wie von seiten der Klappentiefe vorkommen Den 2 Zuwanderungsweg haben wir nur in Klappen mit vorangegangener Vascularisation beobachtet Außer dieser anscheinend ersten cellulären Reaktion folgen nun Reaktionen an der Oberfläche des infizierten fibrinösen Insudats und damit an der Klappenoberfläche dieser Stelle wie auch an der unteren Begrenzung zum tiefen Klappengewebe An der Oberfläche ist stets ein Endotheldefekt erkennbar und oft eine Ablagerung eines Gemisches von intakten oder zerfallenen Erythrocyten Leukocyten und Thrombocyten Beide mischen sich mit dem Fibrin des Klappeninsudats Bei guter Färbetechnik ist anfangs eine Unterscheidung möglich In fortgeschrittenen Fällen und nach Untermischung gelingt eine Grenzziehung zwischen ehemaligem fibrinösem Insudat und erythro thrombocytärer Abscheidung nicht mehr In der Klappentiefe beginnt eine Wucherung von Histiocyten Fibroblasten eine Capillarsprossung und wechselnd starke leuko und lymphocytäre Infiltration Es kommt also unterhalb des infizierten fibrinösen Insudats zur Ausbildung eines Granulationsgewebes das außerordentliche Mächtigkeit erreichen kann und zu beträchtlicher Klappenverdickung führt In fortgeschrittenen Fällen ist diese Granulationsgewebsbildung das beherrschende morphologische Symptom das ausdehnungsmäßig die schmalen bandartigen Fibrinbänder an der Oberfläche um ein Vielfaches übertrifft Die bakterielle Herzklappenentzündung ist morphologisch gesehen im wesentlichen stets eine granulierende Entzündung Darum werden wir sie im speziellen Teil auch als solche von der serösen Endokarditis und fibrinösen Endokarditis abgrenzen

Weitere und spätere Folgen sind an der Oberfläche neue Abscheidungen von Blutbestandteilen darunter auch feine oberflächenparallele Fibrinfäden oder dünne Fibrinlagen Solche echte Abscheidungsthromben halten sich aber stets in auffallend geringem Ausmaß Innerhalb des fibrinösen Insudats wie in der Klappentiefe beobachten wir beginnende oder flächenhafte Nekrose ganz unregelmäßiger Begrenzung Sie tritt sowohl innerhalb alter hyaliner Sklerose der

subendokardialen Schicht wie innerhalb des erwähnten Granulationsgewebes auf Zweifellos in Abhängigkeit von der Pathogenität der betreffenden Bakterien und der nekrotisierenden Wirkung ihrer Toxine folgt in frühen oder späten Stadien der bakteriellen Entzündung eine stets innerhalb des infizierten fibrinösen Insudats beginnende Ulceration mit kryptenartigen Gewebsdefekten Allerdings können wir auch bakteriologisch eine solche Toxinwirkung nicht beweisen — jedenfalls nicht bei den so häufigen vergrünenden Streptokokken Die Ulcerationen stellen … der Klappenoberfläche dar und führen so einer … vielgestaltigen Polypenbildung, andererseits zu … Verschleppung

Wir haben bei Besprechung und Schilderung der bakteriellen Entzündung bislang nur der Annahme Rechnung getragen, daß eine Keimbesiedlung der Herzklappen von dem strömenden Blut der Herzhöhlen aus erfolgt Demgegenüber sind im Schrifttum als 2 Infektionsweg die Herzklappengefäße angegeben worden Voraussetzung für diese Annahme ist das Vorhandensein von Herzklappengefäßen Wie wir in den Abschnitten A, I und A III, 5 ausführen, ist diese Voraussetzung nur bei der rheumatischen Entzündung gegeben Folglich kommt der 2 Infektionsweg ausschließlich bei einer bakteriellen Entzündung in Frage die sich sekundär *einer rheumatischen Endokarditis aufpfropft* Diese Entwicklung auf einer Rheumanarbe ist häufig bei der Endocarditis ulcero polyposa Der Nachweis einer Entwicklung dieser Endokarditisform aus einer Keimbesiedlung über die Herzklappengefäße ist jedoch nur im frühesten Initialstadium möglich aber bis heute im internationalen Schrifttum nicht erbracht, soviel theoretische Erwägungen hierüber auch vorliegen Unsere eigenen Beobachtungen und Befunde sprechen gegen eine solche Annahme wie aus den vorangegangenen und folgenden Darlegungen hervorgeht

III. Das Verhalten der Gewebe.

… Schilderung der einzelnen … und ihre verschiedenen Ge… che Erwähnung gefunden … geson… früher … Jahr zehnten gezeigt daß jede einzelne Gewebsart der Herzklappe eine gesonderte Stellung einnimmt bei normaler und pathologischer Funktion und bei der Reaktion auf pathologische Reize Wenn wir uns von vornherein bewußt bleiben, daß solche getrennte Betrachtung einer in Wirklichkeit funktionellen und reaktiven Gewebseinheit nur dazu dienen soll die Einzelleistung dieser zusammengesetzten Reaktion besser kennen erfassen und bewerten zu lernen — dann haften solchem Beginnen nic… Darstellung … logische Besc… dessen weiter … Bedeutung hinzuweisen Diese beiden Gesichtspunkte haben uns auch bei der folgenden Einzelbetrachtung zu leiten

1. Endothel.

Nach den bedeutsamen Untersuchungen von Metschnikoff (1901), Ribbert (1924), Goldmann (1910), Aschoff und Kiyono (1914) wurden die Endothelien der Blut und Lymphgefäße weder dem reticulo endothelialen System im engeren

noch im weiteren Sinne zugerechnet „Sie speichern nur bei besonders hoch getriebener Farbung und nur in Gestalt allerfeinster Kornchen (ASCHOFF S 142) Das haben auch die neueren Untersuchungen zu dieser Frage bestatigt, wie wir in Abschnitt I (S 4) anführten Jedoch beweisen alle neueren Untersuchungen von Gefaßwanden (SCHURMANN und MACMAHON 1933, JAGER 1932 VON ALBERTINI 1944, BREDT 1932/41, HOLLE 1940, W W MEYER 1949) daß diese Ausschaltung der Gefaßendothelien aus der Reihe der reagierenden Mesenchymzellen in dieser starren Form nicht haltbar ist und einseitig auf korniger Farbstoff- und grob disperser Stoffspeicherung beruhende Ergebnisse nicht genügen Der fruchtbaren Konzeption von SCHURMANN von der Schrankenfunktion dieser Gefaßwandanteile dem Nachweis einer Durchlassigkeit des Endothels fur feindisperse Stoffe durch SIEGMUND (1933) sind die Befunde von RANDERATH, BREDT, HOLLE, W W MEYER gefolgt und haben gerade dem Gefaßendothel seine Filterfunktion erneut zugesprochen Diese Untersuchungen haben ferner gezeigt, daß bei allen Unterschieden zwischen dem Endothel der Capillaren und dem von Arterien und Venen dem letzteren als Blut Gewebsschranke eine nicht mindere Bedeutung zukommt, daß unsere Kenntnisse zum andern hier erst am Anfang stehen, wenn wir die Eiweiß und Lipoidfraktionen in den Rahmen solcher Betrachtungen stellen Die Ergebnisse von BENNHOLD (1938) haben bei den Morphologen noch keinen ausreichenden Widerhall gefunden und die Bedeutung der Eiweiß Lipoidkomplexe hat auf Grund des neuen Anstoßes durch M B SCHMIDT (1944) neuerdings erst E MULLER (1949) in das rechte Licht geruckt [illegible] zu Wort gekommen, [illegible] serologischer Antigen [illegible] Wir mussen uns darum [illegible] und Mosaikfunktionen morphologisch am Endothel selbst erfassen zu konnen Wir konnen sie nur am Funktions und Reaktions*erfolg* nachtraglich erkennen Das mindert nicht unser Bemühen um die Verfeinerung morphologischer Methoden

Wir haben früher schon dargelegt (BOHMIG 11 S 652), daß „es keine Herz [illegible]

[illegible] ernden Zellersatzes gegenwartig, dann sind dessen Storung oder Unterbrechung theoretisch sowohl von der Blut- wie Gewebsseite her gegeben und ebenso ein damit einhergehender Funktionsausfall Trotz der berechtigten Einwande LETTERERS (1931) gegen die Annahme einer groben „Zellblockade besteht dieses Wechselspiel Blut Gewebe bei jeder Zelleinheit und ist Grundlage aller Vor- [illegible] en darum, umschriebene Zell- [illegible] Erscheinungen dann werten [illegible] “ beginnende Veränderungen an Zellen und Grundsubstanz feststellen konnen Solche direkte Beziehung erkennen wir jedoch keineswegs bei den Entzündungsformen seröse oder fibrinöse Endocarditis (s z B Abb 3, 5 u 10) Jedenfalls haben wir bei beiden d[illegible] [illegible]

... des Endothel im Abschnitt ausgeprägter ... lt zudem die Annahme offen, daß ein ... Entzündung bestand, aber „passageren Charakter" hatte. Hier muß die pathologische Morphologie den Vorstellungen einer funktionellen Pathologie nachgeben. — Dasselbe gilt bezüglich der *Endothelverfettung*. Wir haben ihr erst spät nachgehen können und Reihenuntersuchungen an verschiedenen Herzklappen aller Altersklassen und aller Entzündungsformen an Gelatinepräparaten angestellt. Gegenüber den folgenden Gewebsarten der Herzklappe fanden wir eine Endothelverfettung selten, beim Kleinkind nie, häufiger beim Erwachsenen. Eine Beziehung zu bestimmten Entzündungsformen bestand nicht. Auch hier ist an der Einzelzelle ein passagerer Funktionszustand vom Beginn einer pathologischen Schädigung morphologisch nicht zu unterscheiden. Wir können nur mit folgendem Rückschluß eine Entscheidung fällen: Alle Speicherungsversuche (besonders die von PFUHL 1929 und SIEGMUND 1933) haben eindeutig gezeigt, daß das Endothel des Endokards *nicht* an der Phagocytose von grobdispersen oder körnigen Substanzen teilnimmt. Neutralfette und Lipoide des Blutplasmas gehören zu diesen Stoffen.

Unsere darauf gerichteten Untersuchungen haben nun ergeben, daß nur sehr selten und dann nur eine Endothelzelle oder eine kleine Gruppe solcher winzige Fetttropfen enthält. Dabei ist es gleichgültig, ob ein im wesentlichen unveränderter oder ein mit Verdickung und Sklerose ausgezeichneter Klappenabschnitt vorliegt. Aus diesen theoretischen Erwägungen und morphologischen Befunden geht hervor, daß weder eine funktionelle Speicherung von Fettsubstanzen noch eine ...

auch ...
man schnell ein Maß dafür, in welchem Abstand und welcher Zahl die Endothelien die Klappenoberfläche bekleiden. Als erste morphologische Anzeichen einer Endothelreaktion außer der Schwellung der Einzelzelle und ihrer Kernvergrößerung finden wir ei...
rung und formbei...
Mosaikfeld zustan...
Kern und auch eine ... Vergrößerung kann so stark sein, daß sie ... tellung senkrecht zur Klappenoberfläche e... größere Oberflächenabschnitte betroffen sein, auch solche mit umschriebener oder flächenhafter Verdickung des Subendothels durch seröse Entzündung. — Ferner beobachten wir selten und vereinzelt Mikrowarzen in Gestalt kleinster Erhebungen ausschließlich des Endothels, die wie kleine Zapfen senkrecht zur Oberfläche stehen ...

... der Permeabilitätspathologie findet wenig Ausdruck in seiner morphologischen Reaktivität. Teleologisch gesehen, werden in diesem Verhalten Kontinuität und verminderter Reibungswiderstand der Herzklappe als Teil des Blutgefäßrohres garantiert.

2. Tiefe Klappenschichten.

In unseren eigenen früheren Veröffentlichungen haben wir eine gesonderte Befundbesprechung, getrennt nach Klappenschichten, durchgeführt. Wir müssen hier darauf verweisen. Der morphologischen Reaktionsarmut des Endothels steht

ein Reichtum an Strukturanderungen des ubrigen Klappengewebes gegenüber Wie die unten anzufuhrenden (Abschnitt E, I, 2, S 252) normal anatomischen Unter

Gefaßwandabschnitt „Herzklappe“, sondern auch bei allen übrigen Gefaß bezirken nicht dem Endothel, sondern diesem Subendothel die großere Reaktions breite zuzuerkennen ist Das ist auch aus unseren Befunden bei der serosen und

erbracht Wir finden ein sehr wechselndes Verhalten in der Abgrenzung aller

dickungen des Subendothels allein gibt, kommen solche der ubrigen Klappen schichten, also der subendokardialen und der fibrinosen Schicht allein vor (Abb 5 bis 8) Wir mussen darum annehmen, daß die Reaktion zwischen Blut- und Gewebs

das Geschehen vereinfachen, aber kaum allein erklaren konnen

Was wir an Befunden in den folgenden Abschnitten uber Grundsubstanz und Gewebsarten sowie Gefaße noch aufzuzeigen haben — alle diese oft schweren und ausgedehnten Veranderungen scheinen keinen Einfluß zu haben auf das neuer liche Eintreten und Hinzukommen einer serosen oder fibrinosen Endocarditis (Abb 13 u 30) Insowe

formen unabhangig zu

rosen, Narben) Diese

formale Genese der Entzundungen der Herzklappen wie anderer kollagener Systeme als auch fur jedes Entzündungsrezidiv Wir konnen darum — jedoch

haben aber hinreichende Belege für beides Geschehen bei allen rezidivierenden oder chronischen Endokarditiden gewonnen um herausstellen zu können, daß auch sklerosierte und in dem Sinne vernarbte Herzklappen nichts an Reaktionsfähigkeit verloren haben gegenüber unvernarbten

Ei
mit ei
beim
Infiltrate

Kehren wir nochmals zum Ausgangspunkt dieses Abschnittes zurück, so läßt sich als Regel erkennen, daß eine seröse Entzündung ohne vorangehende oder begleitende Erscheinungen jede oberflächliche oder tiefe Klappenschicht allein oder mehrere gleichzeitig betreffen kann Die fibrinöse Entzündung dagegen ist an das Subendothel gebunden die celluläre an Gefäße und letztere wieder an die Subendokardialschicht

3. Sehnenfäden.

Ebenso wie im Schrifttum d der Unterfläche der Segel und der ndo karditis vernachlässigt wurde, s der Sehnenfäden Das geht so weit daß wir ohne Übertreibung aussprechen können landes falsch sind, rwachsungen auf phologischen und so übersichtlich wie bei den Sehnenfäden Makroskopisch besteht nur die Schwierigkeit der Deutung bei der Verästelung eines Sehnenfadens da hierüber keine Spezialuntersuchungen vorliegen Ansonsten sind makroskopisch nur abzugrenzen Verdickung und Verwachsung Sie sind ungemein häufig und die Regel bei jeder Segelklappe der Mitralis und etwas weniger häufig bei der Tricuspidalis Konnte man makroskopisch bei der Verdickung noch einen vielleicht einfach hypertrophischen Prozeß vermuten so mußte eigentlich die Verwachsung zweier

stande kommt? Mikroskopisch wird offenbar daß sich die makroskopisch erkennbare Anzahl von Verwachsungen im Einzelfall noch wesentlich erhöht Man entdeckt ferner mikroskopisch daß die Mehrzahl der Verdickungen ebenfalls auf einer Verwachsung ganzer Bündel von Einzelsehnenfäden beruht Die Anerkennung daß Verdickung und Verwachsung von Sehnenfäden ausschließlich Narbenstadien entzündlicher Veränderungen an der Herzklappe darstellen ist gleichzeitig eine Damit ver

Die *Verdickungen* der Sehnenfäden lassen sich demnach trennen in eigentliche und vorgetäuschte Die eigentlichen Verdickungen beginnen stets an der Abgangsstelle aus der Klappenunterfläche Sie entstehen als Folge einer serösen Entzündung des Subendothels oder der fibrösen Grundschicht Wir haben diese Veränderungen früher eingehend beschrieben und abgebildet [Bohmig 11 (1930)

S. 658 u. 660 Abb. 9, 10, 12) ...

... tzung derselben vorliegen. Das
... lenn die Mehrzahl so verdickter
... nansatz zu beobachtende Ver
... 0,5—1,0 cm endet. Dieses Ver
halten ist schon makroskopisch an der Ventrikel- oder Aortenfläche des vorderen
Mitralsegels zu erkennen sowie nach Abtrennen der Sehnenfäden des hinteren
... Die seröse
... en
... *Verwach*
... rose Ent
zündung oder Sklerose des Subendothels, das hier nun als *eine* Hülle zwei oder
mehrere fibröse Zentralfäden der verschiedenen Sehnenfäden umschließt. Im
Gegensatz zu der eigentlichen Verdickung beginnen solche Verwachsungen am
häufigsten am Papillarmuskelansatz, bestehen dann aufwärts für verschieden

... splittert oder unterbrochen. — Die
... über Sklerose und Verwachsung der
Sehnenfäden führen wir bei den Formen der chronischen Entzündung (S. 52) an.

4. Grundsubstanz

Können wir bei der Herzklappe sagen: So viel verschiedene Gewebsarten — so viel verschiedene Grundsubstanz? Es möchte fast so scheinen, wenn wir die Veränderungen der Einzelelemente für sich betrachten. Oder müssen wir eine einheitliche Grundsubstanz mit verschiedener Stoffwechselleistung verschieden differenzierter Einzelelemente annehmen? Gibt es bei einheitlicher Grundsubstanz isolierte Schädigungen der differenzierten Einzelelemente oder nur verschiedene Empfindlichkeit bei einheitlich geänderter Grundsubstanz? — Solche Fragen müssen wir heute stellen, wenn wir der Gewebsflüssigkeit Rechnung tragen und ihrem Wechsel grundsätzliche Bedeutung zuerkennen für alle physio

Annahme, daß jedenfalls in der Entwicklung der Grundsubstanz verschiedene Stadien und Differenzierungen erkennbar sind, die die Wandelbarkeit der zwischenzelligen Substanz dokumentieren.

son
Fas
diff
und Elasticaarmut bestehen, treten erst im Laufe der ersten Lebensjahre die

barkeit mit basischen oder sauren Farben Unterschiede der Dichte wolkige oder körnige Niederschlagsbildungen Als *indirekte* Methoden möchten wir Befunde anführen die sich aus dem Strukturwechsel im Korrelationsbild Zelle Grundsubstanz bzw Faser Grundsubstanz als Hinweise auf eine dabei zu fordernde oder zu erschließende Änderung *auch* der zwischenzelligen Substanz ergeben

1 Die Metachromasie ist ein altes Problem der Histologie besonders der Gefäßwände und so auch der Herzklappen als eines Gefäßwandabschnittes Wir verweisen auf A SCHULTZ (1922) ASCHOFF (1936) TALALAJEW (1929) BREDT (1932 1941) HOLLE (1940) und die von diesen Forschern herausgestellten Beziehungen zum elastischen Gewebe einerseits zur Verfettung Verkalkung und Arteriosklerose andererseits wie neuerdings zur Entzündung der Gefäßwand HUECK hat mit Begriff und Vorstellung der Saftstauung und wechselnder Quellungs

hen Grundsubstanz
les Wechsels im fer
lebenden Zwischen

substanz Er hat damit diesen Erscheinungen den Charakter der Degeneration endgültig genommen wenn auch dessenungeachtet das Schrifttum immer noch von Entartung spricht Damit ist als neue Aufgabe erstanden die Grenze zwischen passageren reversiblen irreversiblen (echten) Degenerationen einerseits

forschung

Im Schrifttum ist die Gewebsmetachromasie in Parallele gestellt oder sogar identifiziert mit der *mucoiden Verquellung* bzw Degeneration nachdem analoge Färbungen wie bei der Mucinreaktion beobachtet wurden Es waren besonders BJÖRLING (1911) — von dem auch die Bezeichnung stammt — und A SCHULTZ (1922) die diesen Nachweis führten und Beziehungen dieser Substanz zu kollagenen und elastischen Fasern herstellten Die Untersuchungen von HOLMGREN (1940) LETTERER (1932) HAMMARSTEN (1926) SCHMIEDEBERG (1891) LEVENNES (1916) SUAREZ LOPEZ (1935) HOWELL (1926) LISON (193.) ZEIGER (1938) und SYLVÉN (1939) ergaben dann das Vorliegen hochmolekularer Esterschwefelsäuren und deren Vermehrung bei proliferativen Prozessen (A SCHULTZ 1922 SSOLOJEW 1926 SCHURMANN und MACMAHON 1933 SYLVÉN 1939 HOLLE 1940

setzung der Chromotropie bis zum Verschwinden im Bereich der staubförmigen ... (S 213)

der fibrinösen Entzündung (S 1.)
besondere ALTSCHULER und ANGE
ischen der Metachromasie und der

Hyaluronsäure einerseits und sauren Mucopolysacchariden andererseits So steht zu erwarten daß der Ausbau dieser gewebschemischen Untersuchungen zu einer feineren Analyse der Veränderungen der Grundsubstanz führt Es ist daher zunächst erstaunlich daß das Auftreten chromotroper und fibrinoider Substanzen

mit gleich … olysaccharid) und sogar in
moglicher

In dem … konnen wir zur Frage des
… Wir beobachten in jeder Herz
… Farbbarkeit der Grundsubstanz
… en Wir sehen darin einen ein
dringlichen Hinweis auf c…
chemismus und lokalen …
mit vollig regelrechter …
besonders die fibrose G…
… nur wechselnd große
… andes betroffen sein
… appenodem und der
… afte subendotheliale
… se Insudat erfahren
weisen knollige oder kugelige Bezirke in der Klappentiefe — z B die fruher als …

… abblassend am Rande und geht ganz allmahlich in die gewohnlichen Farbtone der
umgebenden Grundsubstanz uber Auch in der Farbdichte ist derselbe Wechsel
zu beobachten gleichmaßige oder fleckformige Verfarbung letztere mitunter
… Zellterritorien gebunden Bezuglich des Verhaltens der
… her Bezirke stimmen
… und MacMahon und
… altung bis die Grund
… substanz und Meta
…) Wir haben vieler
… e der Grundsubstanz
… emacht von dem mit
… Gewebswassers Wir
haben — wie schon Veraguth 1895 (1) — wiederholt betont daß unter physio
… Kammer und Vorhof
… Hierbei stellt bei der
… eine ungewohnlich

…

wir bedenken welchem Wandel das Blutplasma unter physiologischen und patho
logischen Bedingungen unterworfen ist dann nimmt das Klappengewebe im

allgemeinen daran unzweifelhaft nicht teil, weder aktiv noch passiv Im Gegensatz hierzu haben wir
bei Kleinkindern
Ödem und seröse
phasen gedeutet werden konnen Wir mussen daraus den Schluß ziehen, daß

angreifen Diese Reaktion zeigt ihre Konstanz im Auftreten einer Vermehrung des Gewebswassers, einer Saftstauung eines Ödems Da dieses Ödem offen sichtlich als gebundene Gewebsflussigkeit lange bestehen bleibt, kann hier kein passiver Vorgang, sondern muß hier vielmehr eine aktive Zellreaktion an genommen werden

Die aktive Reaktion kollagenen Gewebes auf proponierte spezifisch chemisch toxische Faktoren ist anscheinend immer dieselbe Da wir nicht annehmen konnen, daß diese chemisch toxischen Wirkstoffe bei allen Menschen und allen Krank heiten gleichartig sind mussen wir folgern daß entweder die Reaktionsarmut kollagenen Gewebes nur *eine* Reaktion gestattet, oder daß aus dem Angebot verschiedenster Wirkstoffe des Blutplasmas nur einer *elektiv* adsorbiert wird
ntigen Antikorperreaktion als
Herzklappe
die Folgen eines gebundenen
mit Zelluntergang und des

quellung zunehmender Kernlosigkeit bis zur vollkommenen Nekrose der Grund substanz Er hat hierfur die Bezeichnung „Quellungsnekrose" eingefuhrt Wir sehen hierin volle Übereinstimmung der Befunde bei zwei verschiedenen Gewebs abschnitten Ein Unterschied besteht nur in quantitativer Beziehung ferner darin daß die Herzklappen in viel fruherem Lebensalter betroffen sind Wenn HOLLE in kritischer Abwagung ebenso wie BREDT (1941) und neuerdings

einem anderen Gefaßwandabschnitt — der Herzklappe — demselben Formen kreis zugerechnet werden

3 Kollagen — Elastica — Silberfibrille Wir waren genotigt, die hierher gehorenden Befunde und Besprechungen im Abschnitt uber seröse Entzundung (S 6) und über Desmolyse (S 46) zu bringen. Wir konnen hierauf wie auch auf unsere fruhere Darstellung [BOHMIG 12 (1950)] und auf die spater anzu fuhrenden Befunde bei den einzelnen Entzundungsformen im speziellen Teil Abschn C, I (S 108 ff) verweisen Dort sind auch Befunde, Ergebnisse und Aus wertungen der vielen Voruntersucher zu finden

5 Vascularisation — Gefäße.

Bis in die neueste Zeit ist den Gefaßen in den Herzklappen besondere Aufmerksamkeit geschenkt worden Ihr physiologisches Vorkommen haben wir oben angefuhrt (s Abschn A, I, S 4) Hier haben wir nun 2 Fragen zu beant worten

1 Unter welchen Bedingungen werden gefaßlose Klappen vascularisiert?

2 Welche morphologischen Eigentumlichkeiten und Lokalisation bieten solche *neugebildeten Gefaße?*

1 Wenn man das Gluck hat, eine wirklich frische und beginnende Endokarditis als Zufallsbefund makroskopisch am Sektionstisch zu entdecken dann sind sowohl die Stellen dieser umschriebenen Entzundung wie auch die ubrigen

[illegible] ei Wenn man zum anderen makro

kennt, dann liegt mikroskopisch eine

oder ein Rezidiv vor So sehen die

dann noch die Falle ubrig, bei denen man erst mikroskopisch Gefaße vorfindet

[illegible]

von Gefaßkaliber, Gefaßfullung und Klappenverdickung ab Demzufolge findet man mikroskopisch stets mehr Gefaße als makroskopisch Ja, wir haben mehrfach Korrekturen vornehmen mussen Makroskopisch als „Endokardreaktionen bezeichnete Herzklappenveranderungen erwiesen sich mikroskopisch als gefaß

[illegible] itis

GER (1903) und FEL

ion der Endokarditis

Intensitat der Ent

und Zeit

daß Klappenentzun dungen *ohne* Gefaßneubildung ausheilen *konnen* (KONIGER 1903 FELSENREICH 1916, JEGOROW 1926, KAUFMANN 1922), so scheint die allgemeine Auffassung

[illegible] ative

1928)

echt

lose

elnen

Ver

t die

netes

lchen

aben

erner

feststellen, daß sie weder zum Formenkreis der „serosen noch der „fibrosen Entzundung gehoren auch nicht obligat zur „rezidivierenden“ Entzundung gleichgültig welcher Genese dieses Rezidiv ist Eine Vascularisation ist aber

[illegible] rditis und als solches sehr zu

1946) Wir glauben aber nicht,

iver Vorgang gewertet werden

g von Art, Grad, Stadium und Schwere der bestehenden oder abgelaufenen rheumatischen Gewebsveranderung Es findet auch keine Ruckbildung der Gefaße statt, die noch WILLER (1933) als einziger annimmt, wenn sicher nur noch ein hyalines Narbengewebe erkennbar ist *Auch dieses Persistieren spricht gegen die Annahme eines lokalen reparativen Prozesses* Es ist uns nicht gelungen, Sicherheit zu gewinnen, in welcher zeitlichen oder etwa kausalen Folge die Gefaße bei der rheumatischen Endokarditis

auftreten. Es muß der Bekanntgabe späterer Zufallsbeobachtungen ganz frischer und beginnender rheumatischer Herzklappenentzündungen vorbehalten bleiben, diese Frage zu klären. Im übrigen verweisen wir auf die amerikanischen Befunde im Abschnitt C. II. 6 (S. 126). Dieses Privileg der rheumatischen Endo

Endokarditis zurückzukommen haben.

2. Schon LANGER (1887) und RIBBERT (1924), später KRISCHNER (1927) und HOLSTI (1928) und neuerlich WILLER (1932, 1933) und KOLETSKY (1946) haben außer der Bedeutung der Herzklappengefäße für die Entzündung und als Kriterium derselben der *Morphologie* der Gefäße besondere Aufmerksamkeit geschenkt. Als morphologische Besonderheit beschrieb besonders RIBBERT. Auffallend wandverdickte muskuläre elasticafreie Arterien mit enger Lichtung

rsehene Venen

iochten nur die

Eine Antwort

kann vorläufig nur aus teleologischen Erwägungen kommen: daß Innendruck der Herzhöhlen sowie Funktion und Gewebselastizität der Herzklappe eine eigene elastische Funktion dieser Gefäßwände überflüssig machen. Diese Deutung legt Vergleiche mit der funktionellen Anpassung in anderen kollagenen oder elastischen oder muskulären Geweben nahe, die wir uns aber hier versagen müssen.

Über die Lokalisation dieser neugebildeten Gefäße ist zu sagen, daß sie ausschließlich in der elastisch fibrösen Schicht (Subendokardialschicht) sowohl im Bereich der Klappenplatte wie am Schließungsrand angetroffen werden. Sie sind hier eingelagert in die lockeren elastischen Fasern dieser Gewebslage. Diese Lagerung ist so charakteristisch, daß man auch bei Auffaserung oder Schwund der elastischen Lamelle oder der elastisch fibrösen Schicht an der Gefäßlage die ehemalige Klappenschicht rekonstruieren kann. — Es ist eine alte Erfahrung, daß Klappengefäße bevorzugt in der elastisch fibrösen Schicht der Vorhofseite (Oberfläche) der Segelklappen und der Kammerseite (Außenfläche) der Taschenklappen vorkommen und seltener wie auch erst bei stärkerer Verdickung und gröberer Verunstaltung der Klappen auch in der entsprechenden Schicht der anderen Fläche.

Über die *Herkunft* der Gefäße besteht seit alters her Übereinstimmung, daß

nulus bei rheumatischer Endokarditis s. Abschn. C, II. 6. S. 126.

6. Desmolytische Prozesse (Kollagen — Elastica — Silberfibrille).

Der Vorgang der Desmolyse ist von RÖSSLE (1943) in den Formenkreis der serösen Entzündung gestellt und als besonderes Kriterium einer solchen charakterisiert worden. Er besagt, daß — in des Wortes Bedeutung — lytische Erscheinungen am Mesenchym beobachtet werden. Wir haben diesen Veränderungen am kollagenen und elastischen Bindegewebe der Herzklappe besondere Aufmerksamkeit geschenkt, da gerade sie eine der wesentlichsten Stützen der Lehre RÖSSLEs und die entscheidenden Merkmale darstellen, eine einfache passagere

verschiedenen Formen des

LEs abzugrenzen. Bei einer

uns bei der Kleinheit des

Objekts leider nur morphologische Befunde zur Verfugung Sie lassen sich stutzen durch gleichartige Beobachtungen anderer Untersucher an anderen Gefaßabschnitten und anderen kollagenen Geweben Wir verweisen hierzu auf unsere Ausfuhrungen im Abschn II 1 (serose Entzundung) und Abschn III 4 (Grundsubstanz) und Abb 3—11 23 Wir glauben dort ausreichende Befunde und Vergleiche beigebracht zu haben *zum Nachweis desmolytischer Prozesse am* kollagenen und elastischen Bindegewebe der Herzklappe Beim *kollagenen* Bindegewebe erkennen wir dabei eine Verbreiterung der Einzelfaser eine Losung der Faserverbindungen Schwund der Farbbarkeit und schließlich der Kerne und

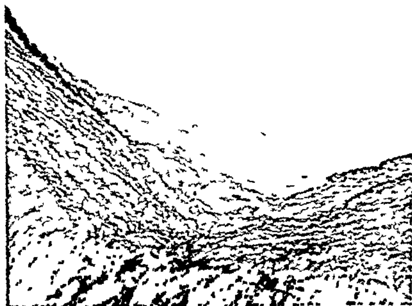


Abb 3 Mitral s 2 J … Klappen platte zu Schl ßungsrand mit Auffaseru … (El. st ca … Fä b

Fasern selbst An Stelle der kollagenen Geflechte treten … ebungen Silberfibrillen in Erscheinung (Abb 4 u 12) Dennoch handelt es sich bei diesem Vorgang nicht um einen vollstandigen Gewebsuntergang sondern nur um einen Teilvorgang auf diesem Weg um eine Demaskierung um einen Kollagenschwund Wir haben darum von einer *Entkollagenisierung* gesprochen *Sie kann in allen* Abschnitten der Herzklappe kleinumschrieben oder flachenhaft eintreten So *eindeutig — wie uns scheint* — dieser morphologische Befund und seine Deutung ist so ungeklart sind heute noch seine oft eigentumliche Begrenzung und seine kausale Entstehung Gerade das Auftreten in umschriebenen Bezirken legt nahe im Gegensatz zum Ödem *zellgebundene* Reaktionen anzunehmen Die dabei mitwirkenden Stoffe werden vielleicht auf dem Diffusionsweg mit dem Gewebswasser angefuhrt und greifen an bestimmten Zellgruppen an die nun erst als Reaktion hierauf wahrscheinlich durch Vermittlung von Biokatalysatoren den Entleimungsvorgang einleiten und unterhalten Dabei scheint uns die Frage nicht geklart ob wir solche Entleimung nur als *Degeneration ansprechen* oder auch der Vorstellung Raum geben mussen daß Kollagenanbau und abbau reversibel sind Da ein Kollagenanbau zu den physiologischen Erscheinungen gehort und Ko abbau bei mehr physiologischer als pathologischer Gewebsatrophie ebe

auftreten Es muß der Bekanntgabe spaterer Zufallsbeobachtungen ganz frischer und beginnender rheumatischer Herzklappenentzundungen vorbehalten bleiben, diese Frage zu klaren Im übrigen verweisen wir auf die amerikanischen Befunde im Abschnitt C, II, 6 (S. 126) Dieses Privileg der rheumatischen Endo

Endokarditis zuruckzukommen haben

2. Schon LANGER (1887) und RIBBERT (1924), spater KIRSCHNER (1927) und HOLSTI (1928) und neuerlich WILLER (1932, 1933) und KOLETSKY (1946) haben *außer der Bedeutung der Herzklappengefaße fur die Entzundung und als* Kriterium derselben der *Morphologie* der Gefaße besondere Aufmerksamkeit geschenkt Als morphologische Besonderheit beschrieb besonders RIBBERT Auffallend wandverdickte muskulare elasticafreie Arterien mit enger Lichtung, nur mit Endothelrohr ausgestattete, selten mit fibroser Media versehene Venen Dieser Kennzeichnung ist auch heute nichts hinzuzufugen Wir mochten nur die Frage aufwerfen, warum die Ausbildung der Elastica unterbleibt? Eine Antwort *kann vorlaufig nur aus teleologischen Erwagungen kommen daß Innendruck der* Herzhohlen sowie Funktion und Gewebselastizitat der Herzklappe eine eigene elastische Funktion dieser Gefaßwande überflüssig machen Diese Deutung legt Vergleiche mit der funktionellen Anpassung in anderen kollagenen oder elastischen oder muskularen Geweben nahe, die wir uns aber hier versagen mussen

Über die Lokalisation dieser neugebildeten Gefaße ist zu sagen, daß sie ausschließlich in der elastisch fibrosen Schicht (Subendokardialschicht) sowohl im Bereich der Klappenplatte wie am Schließungsrand angetroffen werden Sie sind hier eingelagert in die lockeren elastischen Fasern dieser Gewebslage Diese Lagerung ist so charakteristisch, daß man auch bei Auffaserung oder Schwund der elastischen Lamelle oder der elastisch fibrosen Schicht an der Gefaßlage die ehemalige Klappenschicht rekonstruieren kann — Es ist eine alte Erfahrung, daß Klappengefaße bevorzugt in der elastisch fibrosen Schicht der Vorhofseite (Oberflache) der Segelklappen und der Kammerseite (Außenflache) der Taschenklappen vorkommen und seltener wie auch erst bei starkerer Verdickung und groberer Verunstaltung der Klappen auch in der entsprechenden Schicht der anderen Flache

Über die *Herkunft* der Gefaße besteht seit alters her Übereinstimmung, daß

nulus bei rheumatischer Endokarditis s Abschn C, II, 6 S 126

6. Desmolytische Prozesse (Kollagen — Elastica — Silberfibrille).

Der Vorgang der Desmolyse ist von ROSSLE (1943) in den Formenkreis der serosen Entzündung gestellt und als besonderes Kriterium einer solchen charakterisiert worden Er besagt, daß — in des Wortes Bedeutung — lytische Erscheinungen am Mesenchym beobachtet werden Wir haben diesen Veranderungen

verschiedenen Formen des
LES abzugrenzen Bei einer
uns bei der Kleinheit des

Objekts leider nur morphologische Befunde zur Verfugung Sie lassen sich
er an anderen Gefaß
en hierzu auf unsere
sehn III 4 (Grund
hende Befunde und
Vergleiche beigebracht zu *haben zum N* ... *smolytischer Prozesse* am
kollagenen und elastischen Bindegewebe der H ... zklappe Beim *kollagenen* Binde
gewebe erkennen wir dabei eine Verbreiter ... Einzelfaser eine Losung der
Faserverbindungen Schwund der Farbbar ... schließlich der Kerne und



Abb 23 Mitralis 2 J ♀ (Kehlkopfdiphtherie) Warzenart ge ser e Entzündung am Übergang von Klappenplatte zu Schließungsrand mit Auffaserung (rechts) und Unterbrechung (l ks) d r elast s l en La elle (Elastica Färbung)

Fasern selbst An Stelle der kollagenen Geflechte treten bei Spezialfarbungen Silberfibrillen in Erscheinung (Abb 4 u 12) Dennoch handelt es sich bei diesem
Vorgang nicht um ... unterrang son lern nur um einen
Teilvorgang auf die ... und
Wir haben darum ... allen
Abschnitten der Herzklappe ... So

leimungsvorgang einleiten *und* unterhalten Dabei scheint uns die Frage nicht
geklart ob w r solche Entleimung nur als Degeneration ansprechen oder auch der

serosen Entzundung so fehlen bei dieser alle nennenswerten Proliferationen außer bei der rheumatischen Form Nur vereinzelt und umschrieben finden wir bei warzenartigen Verdickungen Zellvermehrungen des Endothels wie oben beschrieben Ob bei der serosen Entzundung eine Faservermehrung vorkommt, ist nicht sicher zu erweisen wie wir ebenfalls schon fruher anfuhrten Hiernach fallen — außer beim Initialstadium der rheumatischen Endokarditis — Proliferationen im Erscheinungsbild der serosen Entzundung praktisch aus — Die fibrinose Entzundung tritt mit und ohne Proliferationen auf Sie fehlen stets bei ihrem Beginn und fehlen ferner weitgehend bei nicht rheumatischer Endo



Abb 26 Tricuspidalis 12 J ♀ (E verrucosa rheumatica) Übersichtsaufnahme mit teils warzenartiger seröser (rechts) flächenhafter seröser (Mitte rechts) und fibrinöser Entzündung an der Klappenoberfläche (links) bei starker Verdickung von Schließungsrand und Klappenrand mit Klappenvascularisation Auch an der Unterfläche Ödem und seröse Entzündung im Subendothel (30 ×)

auftreten im vorangegangenen serosen Insudat vorhanden waren oder in das fibrinose Insudat einwandern (Abb 26 u 27) Sie sind es auch die Fibrillenneubildung an gleicher Stelle bewirken Die rheumatische Endokarditis stellt damit die reinste Form dar einer zunachst histiocytaren und spater fibrillaren Proliferation nach vorangegangener seroser und fibrinoser Insudation Diese ortsstandige proliferative Gewebsreaktion ist anscheinend schon in den ersten Anfangen ein gutes Unterscheidungsmerkmal zur Endokarditis serosa und Endocarditis simplex Damit ist gekennzeichnet daß der rheumatischen Herzklappen

haben — Die wechselnde Fulle der Gewebsreaktionen bei der makroskopisch mit Geschwurs und Polypenbildung einhergehenden Entzundung ist mannigfaltig und setzt sich zusammen aus seroser fibrinoser und proliferativer Reaktion

tiver Entzundung gehoren dann konnten wir bei den verschiedenen Formen der Herzklappenentzundung *folgende Abstufung aufstellen*

1 serose Entzundung nur Schaden,
2 fibrinose Entzundung
   a) ohne Reparationstendenz (= Endocarditis verrucosa simplex)
   b) mit Reparationstendenz (= Endocarditis verrucosa rheumatica)
3 granulierende Entzundung Mischform von 1 und 2 kombiniert mit Exsudation

Ob diese Unterschiede allein von der Reizstarke oder allein von dem Grad der



... der Oberfläche von Abb. 9. Flächenhafte fibrinöse (granz...

fibrinosen Entzundung Wir lernen daraus daß einem fibrinosen Insudat nicht obligat eine reparative oder proliferative Entzundung folgt, daß es auch in der Herzklappe in dem Sinne fast amorphe innergewebliche Fibrineinlagerungen gibt die praktisch keine Gewebsreaktion auslosen

Zwei Arten von Proliferation treten wie in allen kollagenen Geweben so auch in der Herzklappe in Erscheinung eine histiocytare und eine fibrillare Die histiocytare geht der fibrillaren anscheinend stets voraus Die *Histiocyten* sind lokalisa... an die Grenze des ... chmal die Grenzen ... der oben angefuhrte Keimschichtcharakter des Subendothels kommt in dieser Zellproliferation deutlich zum Ausdruck Bei beginnender Vermehrung der Histiocyten liegen diese ungeordnet am Rande des Fibrins Spater und nach dem Eindringen in das fibrinose Insudat richten sich diese Zellen auf und bilden die bekannte Palisadenstellung Wir erklaren diese Eigentumlichkeit damit daß in der amorphen Masse des Fibrins Spannung und Zug des Gewebes durch das als puffernde ...

serosen Entzundung so fehlen bei dieser alle nennenswerten Prolif außer bei der rheumatischen Form Nur vereinzelt und umschriebe wir bei warzenartigen Verdickungen Zellvermehrungen des Endoth oben beschrieben Ob bei der serosen Entzundung eine Faservermehr kommt ist nicht sicher zu erweisen wie wir ebenfalls schon fruher an Hiernach fallen — außer beim Initialstadium der rheumatischen Endokar Proliferationen im Erscheinungsbild der serosen Entzundung praktisch Die fibrinose Entzundung tritt mit und ohne Proliferationen auf Sie fehl bei ihrem Beginn und fehlen ferner weitgehend bei nicht rheumatischer



Abb 26 Tricuspidal s ? l ♀ (E verrucosa rheuma a) Übersichtsaufnahme m t te ls warzen tiger serös (rechts) f ächenhafter serös r (Mitte rechts) und f brinöser Entzündu g an der Klappenoberfläche (l nks) b starke Verdickung o Schl eßungsra d und Klappenrand n t Klappen ascularisat on. Auch an d Unterfl che Ödem und seröse Entzündung im Subendothel (30 ×)

auftreten im vorangegangenen serosen Insudat vorhanden waren oder in da fibrinose Insudat einwandern (Abb 26 u 27) Sie sind es auch die Fibrillen *neubildung an gleicher Stelle bewirken Die rheumatische Endokarditis* stellt damit die reinste Form dar einer zunachst histiocytaren und spater fibrillaren Proliferation nach vorangegangener seroser und fibrinoser Insudation Diese ortsstandige proliferative Gewebsreaktion ist anscheinend schon in den ersten Anfangen ein gutes Unterscheidungsmerkmal zur Endokarditis serosa und Endo carditis simplex Damit ist gekennzeichnet daß der rheumatischen Herzklappen erkrankung nicht e n spezifischer Gewebs*schaden* sondern eine besondere Gewebs*reaktion* eigentumlich ist Wir mussen ferner hervorheben daß wir in keinem unserer Falle von rheumatischer Endokarditis ein von KLINGE (1933) u a auch in

haben
Geschw
und se

tiver Entzundung gehoren dann konnten wir bei den verschiedenen Formen der Herzklappenentzundung folgende Abstufung aufstellen

gegenuber den entzundlichen Noxen unterbleibt ihre Neubildung infolge ab geanderter Druck und Zugbelastung nach Einbau von kollagenen Fasern Grund substanz und Hyalin (Abb 30) Soweit spezielle Bindegewebsfarbungen (Azan MALLORY und BIELSCHOWSKY Farbung) ein Urteil erlauben ist die Hyalinose



Abb 30 Aortenklappe 35 J (Schilddrüsencarcinom). Übersichtsaufnahme von Klappen und Schließungsrand e ner auf das Funf bis Achtfache verdickten Klappe mit mächtiger kollagener Hyperplasie bei fast völligem Schwund der elastischen Fasern. Warzenförmige fibrinöse Entzündung links oben am Klappenrand (30 x)

und serosen Durchtrankung der Herzklappe die Vorbedingungen zur Bildung von Adsorptionshyalin wie fur Pracipitathyalin erkennen Denn solche Pracipita

PATZENHOFER und SCHAUENSTEIN (1951) gebracht UV spektrographisch ront genographisch polarisationsmikroskopisch sowie mikrochemisch scheint danach festzustehen daß das Hyalin eine kollagene Grundstruktur besitzt die eine

Zwisc

enthal

der Zv

demonstriert werden wobei die Bausteine der Zwischenstruktur (Tyrosin) in

d

ewinnen konnen ob und welche

E bei Sklerose und Hyal

zukommt Zwar hatten wir in vielen Fallen den Eindruck daß bei

betrifft diese Sklerose alle Klappenschichten (nach seröser Entzündung) oder nur das Subendothel (nach fibrinöser Entzündung). Dabei sind kollagene Hyperplasie



[illegible] Hyperplasie



Abb 29. Teilausschnitt der beiden Warzen von Abb 28 zur Verdeutlichung sowohl der Histiocytenwucherung wie der kollagenen Proliferation

und Hyalinose wesentlich hochgradiger und häufiger vertreten als Hyperplasie der elastischen Fasern (Abb 28 u. 29). Da letztere empfindlicher erscheinen

unterhalb der Mitralis an Papillarmuskeln und Trabekeln häufig zur Beobachtung kommen Während Krasso in 2 Arbeiten (1925 1929 Literatur) Kaewel (1925) und Saphir (1930) eine *mechanische Genese vertreten nimmt* Boger *(1928)* eine entzündliche Ursache und eine Kontaktendocarditis an Die alte Streitfrage scheint sich nun zugunsten der alten Zahnschen Theorie zu entscheiden Krasso den Saphir bestätigt unterscheidet nach der Herzspitze offene systo

Wir selbst haben
Infiltrate auf das
s Klappenrandes)

ohne Sklerose beobachtet daß an dem häufigen Auftreten solcher entzündlicher

formigen verzweigten
als Endokardriffelung
beschrieben Wir habe
Klappen mit unregelma
dabei Entzündı
MacCallum (1
endokarditis de
kardriffelung

auf Grund unserer heutigen
ɔis zu deren Nachweis an einer

mechanischen Entstehung fest

6 Lamblsche Excrescenzen (L E)

Im neueren Schrifttum liegen nur 5 Arbeiten über die L E vor von Krischner (1927) Grant Wood und Jones (1928) Günzel (1933) Terada (1938) und Magarey (1949)

Ribbert (1924) nimmt an daß die L E entweder als das Resultat der Organisation eines Thrombus oder einer Aufquellung und Wucherung der subendothelialen Schicht anzusehen sind (S 255) Krischner (1927) beschreibt unter gleichzeitiger Annahme mechanischer Wirkungen *Homogene Massen dringen* ins Klappengewebe ein und bringen es in seinen obersten Schichten zur Auflösung (S 450) Günzel (1933) wiederum lehnt die von Krischner vertretenen entzündlichen Faktoren ab und entscheidet sich lediglich für die mechanische Genese im Sinne
und elastischer Fa
auf völlig gesund
ganisation von Fibrin an der Klappenoberfläche

Wir haben oft als Zufallsbefund bei der Untersuchung zahlloser Herzklappenentzündungen L E gefunden und zusätzlich 60 Fälle durch Hutt untersuchen lassen Aus seinen und den eigenen Beobachtungen (85 Fälle) können wir zunächst die Angaben von Grant Wood und Jones (70%) Günzel und

Herzen den gemeinsamen Abgang zweier benachbarter Aortenklappenrander aus einer Scheidewand aus der Aorta beobachtet, ohne entscheiden zu konnen, ob hier eine … t Hier müssen normal anatomisc … n Zur Differentialdia gnose bei … zwischen angeborenen

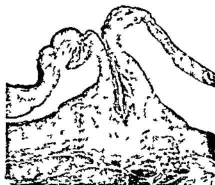
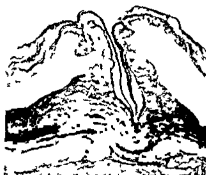


Abb 31 Aortenklappen 40 J ♀ (Lungentuberkulose) Übersichtsaufnahme von zwei verwachsenen Aorten commissuren mit seröser Entzündung im Endothel (11 ×)



zwei statt dre …
wande zweier …
suchungen vo…
bildungen wir wiedergeben (s Abb 33) — Den neuesten Untersuchungs ergebnissen von SOKOLOFF ELSTER und RIGHTHAND (1950) uber die Sklerose der

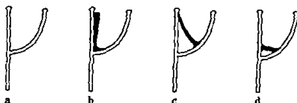


Abb 33 a—d Schematische Darstellung der bicusp d aortic valves nach S KOLETSKY a normale Aorten klappe b gratartige Leiste (schwarz) zwischen 2 kongenital verwachsenen Aortenklappen c—d Rest der Scheidewand zwischen 2 sekundär verwachsenen Aortenklappen nach Entzündung (schwarz)

Sehnenfaden konnen wir nicht beipflichten Sie sprechen sich gegen ein Über greifen entzundlicher Prozesse auf Sehnenfaden aus nehmen aber ein solches … So … red … ne … nd

5. Endokardsklerosen

Wir sehen hier ab von den diffusen Sklerosen, wie sie bei Sauglingen als an geborene Fehlbildung oder als Narbenstadium alter Herzwandinfarkte oder Herz wandaneurysmen vorkommen Wir fuhren hier nur die umschriebenen Sklerosen des Wandendokards an wie sie bei chronischer Endokarditis mit Klappen insuffizienz unterhalb der Aortenklappen an der Kammerzwischenwand und

Die *Eigenstruktur der L E* bietet sehr wechselvolle mikroskopische Bilder die von den angefuhrten Voruntersuchern schon ausfuhrlich wiedergegeben wurden Man kann folgende 3 Arten von L E unterscheiden

1 feine filiforme L E aus Gewebsbestandteilen der oberflachlichen Klappenschicht *Endothel und Subendothel Ursprung aus letzterem (Abb 36 u 37)*

2 dickere spindelige L E aus Gewebsbestandteilen der tieferen Klappenschichten mit Ursprung aus den letzteren Endothel und hyaliner Grundstock

a) mit Anteilen der elastischen Lamelle (Abb 38)

b) mit Anteilen der elastisch fibrosen Schicht



Zur ersten Erscheinungsform ist schon alles gesagt Bei der zweiten Art entscheidet das Verhalten der elastischen Fasern die wiederum in offensichtlicher Abhangigkeit stehen von den oben beschriebenen Veranderungen des elastischen Gewebes an der Abgangsstelle der betreffenden L E Bei der Untergruppe a) sehen wir nur an der einen Seitenflache der L E unter dem intakten Endothel geschlossen oder mit Unterbrechungen die elastische Lamelle der Klappenoberflache verlaufen Diese elastische Lamelle innerhalb der L E steht in kontinuierlicher Verbindung mit der elastischen Lamelle an der Basis der L E und derjenigen der Klappenoberflache dieser Seitenflache An der anderen Seitenflache

unserer Deutung ist anzuführen, daß die gewöhnlichen über die Oberfläche herausragenden L E vielfach ihren Ursprung nicht von der *jetzigen* Oberflächen-



Abb 36 …

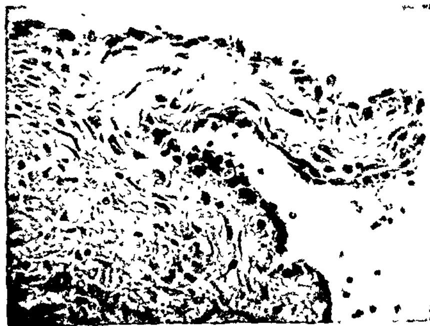


Abb 37 Mitralis 12 J ♀ (E verrucosa rheumatica) Abgerissenes Subendothel ohne elastische Fasern mit starker Histiocyten- und Endothelproliferation an der Oberfläche des Schließungsrandes (360 ×)

… ehmen

… schluß

entfallt mit dem Entweder-Oder durch t
sich Belege fur *beide* Wirksamkeiten erbr
am Rande bemerkt sei — fur Lagevera
Arantii, wie HUTT (1952) feststellt

B. Grundlagen der Bakteriologie der Endokarditis.

I. Erregernachweis in vivo.

1. Aktuelle Bedeutung.

Fur eine kritische Bewertung zahlreicher, mit der Bakteriologie der Endokard erkrankungen zusammenhangender Fragen ist heute mehr denn je eine Analyse der Moglichkeiten und Grenzen des Keimnachweises notwendig Die positive Blutkultur, die von den Klassikern der Klinik — bis zu einem gewissen Grade ist nur LIBMAN (1912) hiervon ausgenommen — als eines der wichtigsten ja

sich die Frage, ob diesen Formen uberhaupt eine durch Mikroorganismen direkt unterhaltene oder ausgeloste Entzundung zugrunde liegt oder ob es sich hier um Klappenlasionen handelt, welche von vorneherein ohne Beteiligung von Bakterien progressiv und subakut verlaufen Zum andern haben ausgedehnte Unter suchungen, die hauptsachlich gegen Ende der 20er Jahre teilweise an anderen Fragestellungen einsetzten, klargestellt, daß auch beim Gesunden eine Bakteri amie passagerer Art ohne klinisch faßbare Folgen vorkommen kann und in einem gewissen Prozentsatz auch stets aufgefunden wird (s Abschnitt C, VI 2) Aus

Die Aufgabe des Keimnachweises beim Kranken beruhrt 3 Fragenkomplexe

1 Das bakterienphysiologische Problem der optimalen Keimzuchtung
2 Das immunbiologische Problem der Wachstumsbehinderung durch humo rale und cellulare Blutelemente
3 Das Schicksal der in die Blutbahn gelangten Keime, soweit dieses fur Zeit punkt und Ort der Materialentnahme Bedeutung hat

2. Keimphysiologische Voraussetzungen.

Bei der Erorterung der bakterienphysiologischen Grundlagen der Keim zuchtung konnen wir uns im wesentlichen auf die Frage der Kultivierung der Streptokokken der Viridansgruppe beschranken Diese Keime reprasentieren,

Methylenblau gezeigt (KLEIN 1949) Auch auf diese Weise kann die Latenzzeit unabhangig von unserem Schema zusatzlich verkurzt werden Schließlich ist bei großeren Einsaaten an das Eingesatwerden von besonders geeigneten Spontanmutanten (FILDES und WHITAKER 1948) zu denken

Trotz dieser komplizierenden Faktoren ist die Dauer der meßbaren Latenzzeit bei *vergleichenden* Prufungen verschiedener Nahrboden ein guter Anhaltspunkt fur deren Eignung Je kurzer die meßbare Latenzzeit eines Nahrbodens im Vergleich zu anderen Chargen mit gleich großer Einsaat demselben Stamm gegenuber ist desto kleiner werden die eben noch angehenden Inoculationsdosen sein und um so gunstigere Bedingungen bietet der Nahrboden Voraussetzung ist auch hier daß der Teststamm die Anspruche und zuchterischen Schwierigkeiten einer großen Zahl von in der Praxis in Frage kommenden Stammen in besonders krasser Form reprasentiert

verarbeitete Blut genugend Katalase enthalt um Kumulation zu verhindern

Eine wichtigere Folgerung aus dem Fehlen der eisenhaltigen Respirationssysteme ist aber der exzessive Zuckerhunger der Streptokokken Bei der zu erwartenden geringen Energieausbeute der reinen Glykolyse wird der Zuckerumsatz gewaltig sein wie sich durch Messungen der aeroben Glykolyse und Bezug auf den in der Zeit assimilierten Stickstoff zeigen laßt (DUBOS 1948) Viele Streptokokken wachsen nun zwar auch auf zuckerfreien Nahrboden zahlreiche Stamme gehen jedoch wie wir zeigen konnten bei kleiner Einsaat nicht an Wenn man einige Tage altes 50% mit physiologischer Kochsalzlosung verdunntes zuckerfreies Serum als Nahrboden nimmt laßt sich dies besonders eindeutig demonstrieren Inoculationsdosen die auf diesem Nahrboden nicht mehr angehen kommen zur Vermehrung, sobald man 1% Dextrose zusetzt Danach scheint Dextrose latenzzeitverkurzend zu wirken In gleichem Sinne sind die alten Versuche von PENFOLD und NORRIS (1912) zu verstehen nach denen bei suboptimalen Peptonkonzentrationen Dextrose die Generationsgeschwindigkeit erhoht Bei Überschuß an Pepton fanden die Autoren die Erhohung geringer *Die diesen Befunden widersprechenden praktischen Angaben von* HARTOCH MURATOWA und SCHWISCHTSCHEWSKAJA (1927) fur die Viridansstreptokokken sind ebenso wie die Angaben von SCHMID (1951) wohl mehr vom Gesichtspunkt der kurzen Lebensdauer der Kulturen infolge Saurebildung zu verstehen Die Wichtigkeit dieser Verhaltnisse laßt sich erst dann abschatzen wenn man bedenkt

ISTINI 1934 NIESNER und VOLENCOVA

ALITZER 1935 DE GARA und SOGLIANI

das entnommene Blut unter Zusatz von Liquoid (polyanetholsulfonsaurem Natrium) in toto zu bebruten Der durchschnittliche Zuckergehalt des Blutes von 100 mg % ist wie wir mit der HAGE

24 Std durch die

Viridansstrepto

rsuchsanordnung

(50% Serum) feststellen, daß Einsaatmengen, welche in dem verdünnten Serum nicht mehr angingen, nach Zufügung von 1% Pepton zur Entwicklung kamen Diese Erfahrungen sind ja nichts Neues Der Acceleratorgehalt des Peptons ist von HIRSCH (1942) betont worden Es handelt sich wahrscheinlich um labile, vielleicl [illegible]
stoßt [illegible]
RUDOL [illegible]
nahrbo [illegible]
empfoh [illegible]
BURBANK 1929) Die mit hohen Peptonkonzentrationen erzielten guten Ergebnisse sind neben dem Acceleratorgehalt auch auf die Komplementbindung durch Pepton zurückzuführen, durch welche die Blutbactericidie herabgesetzt wird (MACKIE und FINKELSTEIN 1928) Die handelsüblichen Peptone weisen übrigens nicht unerhebliche Differenzen auf So konnten wir ebenso wie HIRSCH (1942) und DOLE (1946) wesentliche Unterschiede, was Latenzzeit, Proliferationsgeschwindigkeit und Ernte betrifft, feststellen Am geeignetsten erwies sich das Proteosepepton Nr 3 der Difco Laboratories Ein Zusatz von Tryptose ist zu empfehlen, wie ja überhaupt verschiedentlich auf die Vorteile des tryptischen vor dem peptischen Pepton hingewiesen worden ist (LEIFSON 1943 MACKIE und MACCARTNEY 1945, MESSERSCHMIDT und POHLIG 1950) Eine Einschränkung erfährt die Anwendung des Peptons durch die Befunde von DUBOS (1929 1930) sowie O'MEARA und MACSWEEN (1936) Nach diesen Autoren enthalten die käuflichen Peptonsorten autooxydable in oxydiertem Zustand giftige Körper (nach O'MEARA und MACSWEEN Kupfersalze), die kleine Inocula zum Absterben bringen Sie können durch Kochen beseitigt werden nach unseren Erfahrungen wirkt als bestes „Entgiftungsmittel" das seinerzeit schon DUBOS (1929) zur Verfügung stehende, von BREWER (1940) in die Praxis eingeführte Thioglykolat, indem es offenbar als kräftiges Reduzens die Peptongifte inaktiviert Mit dieser Tatsache finden unsere eigenen guten Erfahrungen mit dem Thioglykolatnährboden bei der Blutkultur eine plausible Erklärung (s S 78) So kann unter Umständen bei kleinen Einsaaten eine Mikroaerophilie vorgetäuscht werden, die lediglich eine Empfindlichkeit gegen Peptongifte darstellt

[illegible]

[illegible]

und aerober Bebrütung eine wesentlich geringere Ausbeute in den anaeroben Kulturen hatten, während sie niemals Stämme antrafen, die *nur* anaerob wuchsen (Material Bakteriämie nach Zahnextraktion) In Deutschland ist auf die O_2-Empfindlichkeit mancher Stämme in jüngster Zeit nur kurz hingewiesen worden (ROEMER 1948, 1949, OSTERTAG 1949) Die Sauerstoffempfindlichkeit verliert sich nach diesen Autoren meistens nach einigen Passagen (s auch PESCH und RULAND 1935, sowie PRÉVOT 1925) Wir können diese Erfahrungen bestätigen (KLEIN und

ENGELHARDT 1951) Bei den aerob nur kümmerlich oder gar nicht, anaerob dagegen besser gedeihenden Stammen ist eine Entscheidung, ob es sich um eine

erscheint uns indessen noch, daß im leicht alkalischen Bereich des p_H die Sauerstoffsensibilitat besonders stark in Erscheinung tritt, wie wir 1949 an Entero-

auch vorher unter anderem von PIORKOWSKY (1922) und SALUS (1920) empfohlen

verursacht

besseres Wachstum von Streptokokken als bei $p_H = 7,8$

Von großer Bedeutung bei der Viridanszuchtung ist schließlich das ausgesprochene Kohlensaurebedurfnis Dies ist fur hamolytische Streptokokken von

1950) Es sei hier noch erwahnt, daß wir bei Absorption der Kohlensaure eine Verkurzung der oft sehr langen Latenzzeit nicht nur durch Zugabe von $NaHCO_3$ sondern auch durch Methylenblauzusatze erzielen konnten Dieses ist vielleicht für die Erklarung des Wirkungsmechanismus der Kohlensaure als eines unspezifischen Wuchsstoffes von Bedeutung Es besteht jedenfalls kein Zweifel daran, daß Kohlensaure die Latenzphase wesentlich verkürzt (WALKER 1932, GLADSTONE, FILDES und RICHARDSON 1935)

Was nun die Berucksichtigung der Wuchsstoffphysiologie betrifft, so ist es

WELL und FINLAND 1941, DALS 1914,

SUREAU und BOY
PAB vor der Blut
bis zu 5 mg % D

da Erfahrungen uber die Toleranz an einer großen Anzahl von Stammen fehlen Außerdem ist der Zusatz von den ersten Autoren weniger im Sinne einer allgemeinen Wachstumsforderung als vielmehr zur Entgiftung sulfonamidgeschädigter Keime verstanden worden Einleutige Untersuchungen uber die Verkurzung der Latenzphase bei den in Frage kommenden Keimen fehlen zudem unseres Wissens so daß die Zugabe von para Aminobenzoesaure zu naturlichen Nahrboden problematisch erscheint Wir mochten nicht verhehlen daß wir selbst unter Wirkung von para Aminobenzoesaure Befunde erhoben haben (KLEIN ENGELHARD und ALTENBACH 1949) die wir als Erholungserscheinungen auffassen (KLEIN und ENGELHARDT 1951) Nach diesen Befunden scheint para Aminobenzoesaure tatsachlich durch andere Faktoren als Sulfonamide geschadigte fragile Keime gunstig zu beeinflussen und ihre Zuchtbarkeit zu erhohen (s auch BRAUSS 1948) Dies sind jedoch Beobachtungen die eine routinegemaße Verwendung der para Aminobenzoesaure in der Praxis — soweit es sich nicht um

soll So ist vieles aus dem eben Dargelegten mehr als Programm bzw Anregung wie als endgultige Darstellung aufzufassen

3 Die Blutbactericidie

Es ist nach unseren Darlegungen einleuchtend daß dieser Versuch zunachst nur das Verhalten des Viridansstreptococcus gegenuber einer Summe offenbar ungunstiger Milieubedingungen erweist Eine exakte experimentell eindeutig realisierbare Herausschalung des besonderen bactericiden Faktors d h seine

schen Defekten des Nahrbodens ist
weiter oben ausgefuhrt wurde ist bei
rboden die theoretische Latenzzeit
kleiner Inocula unter Umstanden großer als die Zeitspanne bis zum spontanen

Absterben des Inoculums Wir konnen aber strenggenommen im Einzelfall nicht entscheiden ob der die Einsaat reduzierende Absterbevorgang mit normaler Geschwindigkeit oder beschleunigt erfolgt Dies liegt wie ausgefuhrt an den Meßmethoden aber auch daran daß wir keine scharfe Grenze zwischen dem naturlichen Absterbevorgang einer lediglich an der Vermehrung behinderten Einsaat einerseits und dem beschleunigten Absterben bei Einwirkung von

an sich vermehrungsfahig uberstehen wurde durch einen zusatzlichen Mechanismus so schnell reduziert wird daß am Ende der Latenzzeit erst recht keine vermehrungsfahigen Keime vorhanden sind Mit Recht weisen FULLER COLEBROOK und MAXTED (1939) darauf hin daß ungunstige ernahrungsphysiologische Verhaltnisse eine Bactericidie vortauschen konnen wobei besonders die Rolle der Kohlensaure als Fehlerquelle hervorgehoben wird

Trotz dieser Kritik besteht kein Zweifel daruber daß gegenuber bestimmten Keimen Blut einen uber seine

vernichtenden Faktor besitzt

bei Blutkulturen hauptsachlicl

bactericidie Die Einzelkomponenten der Blutbactericidie sind quantitativ schwierig zu beurteilen Einmal enthalt schon das Serum antibakterielle Stoffe deren Wirkung von WULF (1934) und TILLET (1937) gezeigt worden ist GORDON und HOYLE (1936) sowie GORDON und JOHNSTONE (1940) konnten einen Teil der bactericiden Wirkung des Serums durch vorherige Absorption mit homologen Stammen beseitigen Allerdings ist die Beurteilung dieser Befunde wieder dadurch erschwert daß die zur Absorption benutzten Bakterien eventuell Acceleratoren abgeben die nun die bactericide Wirkung kompensieren konnen Die e Mog

hier komplementbindende Antikorper eine Rolle (GORDON und WORMALL 1928 GORDON und HOYLE 1936) Dieser Schluß wird auch dadurch nahegelegt daß das antikomplementare Liquoid die Dosis minima inoculatoria in 50% verdunntem Serum herabsetzt also Einsaaten zur Entwicklung bringt die in liquoidfreiem Serum nicht mehr angehen (eigene Beobachtung) Nach v HAEBLER und MILES (1938) wirkt allerdings das Liquoid außerdem noch auf die Gesamtheit der im Serum vorhandenen als β Lysine bezeichneten bactericiden Korper Freilich wirkt ein Zuckerzusatz in gleichem Sinne (eigene Beobachtung) Auch hier ist also die Grenze zwischen Acceleratorwirkung und Bactericidieunterdruckung nicht leicht zu ziehen Eine Kompensation der Serumbactericidie durch den Accelerator Glucose ist also offenbar ebenfalls moglich Diese Schwierigkeiten haben vermutlich H SCHMIDT (1940) dazu gebracht vorerst die bactericide Wirkung des Serums Streptokokken gegenuber zuruckhaltend zu beurteilen

denselben Effekt Dagegen gingen die Keime in Hundeserum + Hundeerythrocyten an Die bactericide Wirkung des reinen Normal und Immunserums sowie

des Serums von Endocarditis lenta Patienten wird negiert Allerdings arbeiteten die Autoren mit sehr großen Einsaaten

Die Grenze zwischen den natürlichen und den spezifischen erworbenen Bactericidiefaktoren ist nicht leicht zu ziehen Bei einem Teil der Erwachsenen müssen wir zusätzlich mit spezifischen erworbenen Bactericidiefaktoren rechnen

Für unsere Fragestellung ist zusammenfassend festzuhalten daß bei der Phagocytose —
sibilisierte Keim
cytosefähig sind
toren notwendig ist Die reine ohne Mitwirkung der Leukocyten erfolgende Serumbactericidie *ist schwieriger zu formulieren* und nicht allzu hoch zu veranschlagen Die Blutbactericidie kann im Verlaufe einer Auseinandersetzung mit

wie fieberhaften Erkrankungen (WULF 1934 TILLET 1937) und unspezifischer Reizkörpertherapie (PFANNENSTIEL 1943) erhöht

Die Ausschaltung der Blutbactericidie kann nun an verschiedenen Angriffspunkten ansetzen Prinzipiell sind 4 Wege gangbar

MAXTED (1939) Vorbedingung für die Keimvernichtung ist unterbindet Dies ist das Prinzip der von SCHOTTMÜLLER seinerzeit (1903) angegebenen Gußplatte Nun ist es aber eine alte Erfahrungstatsache daß das Plattengußverfahren oft versagt wenn in flüssigen Medien noch Wachstum erfolgt Die Dosis inoculatoria minima ist bei der Gußplatte erheblich größer als bei flüssigen Medien Einmal ist nämlich anzunehmen daß die unvermeidbare Hitzeeinwirkung die Zahl der vermehrungsfähigen Keime reduziert Außerdem ist zu bedenken daß durch die räumliche Trennung einzelner Bakterien oder kleinerer Bakterienaggregate die

negativen Falle (Wachstum nur in flüssigen Medien) notiert wird, daß die Keimzahl unter der Nachweisbarkeitsgrenze in festen Nährboden liege

2 Durch eine entsprechende Verdünnung mit Bouillon kann man die bactericide Wirkung des Blutes weitgehend ausschalten Durch die Verdünnung werden die bei der Phagocytose mitwirkenden Serumkörper inaktiviert und auch der intime Kontakt der Leukocyten mit den Bakterien durch Volumvergrößerung vermindert Dies Prinzip liegt fast allen Methoden mit flüssigen Nährböden zugrunde Besonders in Amerika ist es die Methode der Wahl und allgemein bekannt Die exakten experimentellen Belege hierzu stammen von KRACKE und TEASLEY (1930), nach deren Befunden eine Verdünnung des Blutes von 1 20 das Optimum darstellt Das Blut wird dabei durch Citrat am Gerinnen verhindert Die Verdünnung des Blutes beträgt durchschnittlich 1 10 — 1 20 (MURRAY und KALZ 1948) SWIFT (1951) empfiehlt eine progressive Verdünnung des Blutes im Reihenversuch Er beimpft mit je 1—5 cm³ Blut 10 50 und 250 cm³ Bouillon Dies hat den Vorteil daß die gerade eben notwendige Verdünnung erfaßt wird denn eine übermäßige Verdünnung ist ja als eine Verminderung des Inoculums zu betrachten Das gleiche progressive Verdünnungsverfahren (1 100 1 300, 1 500) ist 1932 von REITH und SQUIER empfohlen worden Dieses Prinzip des „to dilute out the bactericidal power" hat gute Erfolge erzielt ist aber recht kostspielig Eine Blutkulturmethode, die mit großen Kosten verbunden ist wird in Deutschland zwangsläufig die so wichtigen Wiederholungen einschränken müssen Außerdem ist es dann notwendig daß sich das Laboratorium in unmittelbarer Nähe des Krankenbettes befindet, da das verwendete Citrat wohl die Blutgerinnung, aber nur unvollkommen die Bactericidie unterdrückt Das Blut muß infolgedessen raschestens verarbeitet werden Einen anderen Weg sind KRACKE und TEASLEY (1930) gegangen Sie fügen der Bouillon komplementbindende Körper wie Hirnbrei und Herzmuskelextrakt zu und schalten durch die so erfolgende Komplementinaktivierung die Blutbactericidie aus (s auch FEDER und ANDERSON 1937) Auf einem ähnlichen Mechanismus basiert auch die Trypsinbouillon von OWEN und Mitarbeiter (1916) sowie von HOARE (1939)

3 Der dritte Weg ist die Zerstörung der cellulären Blutelemente z B durch Saponin (ELLIOTT 1938, SOALITZER 1935, PENFOLD 1940, DIMMLING 1950) Es wird meist in Kombination mit einer gewissen Verdünnung des Materials (Auffangen des Blutes in 1‰ Saponinbouillon) empfohlen Die Erfolge werden als befriedigend bezeichnet PENFOLD (1940) empfiehlt das Saponin in Form fester Nährboden (Saponinplatten) Diese sollen bessere Ergebnisse aufweisen als die Liquoidmethode, während SOALITZER (1935) bei einer nicht eindeutigen Überlegenheit der Saponinbouillon diese wie die Liquoidblutbebrütung bewertet Auch ELLIOTT (1938) hält die Saponinbouillon für nicht erwiesenermaßen überlegen

4 Auf Grund der Arbeiten von DEMOLE und REINERT (1930) haben MASSA und BATTISTINI (1934) das polyanetholsulfonsaure Natrium als Mittel zur Minderung der Blutbactericidie angegeben Dabei ist der Wirkungsmechanismus bezüglich der Abschwächung der Blutbactericidie nicht eindeutig geklärt Es steht fest, daß das Liquoid stark antikomplementär wirkt (BATTISTINI 1932 HAEBLER und MILES 1938, REGAMEY 1938) Vielleicht greift aber Liquoid bei der Bactericidiehemmung auch an den Leukocyten an (AUXILIA 1934)

Während MASSA und BATTISTINI (1934) u a (s S 68) die einfache Bebrütung des Liquoidblutgemisches (0,17% Liquoid) empfehlen (die Bedenken gegen dies Verfahren haben wir bereits geäußert), propagieren andere Untersucher die weitere Aufarbeitung des Liquoidblutes in flüssigen und festen Nährboden (DE ANTONI und CARTOLARI 1933, REGAMEY 1938) Dies ist mit Rücksicht auf die breite Ver

wendung als die Methode der Wahl zu bezeichnen Über die wirksame Abschwächung der Blutbactericidie durch Liquoid besteht nämlich kein Zweifel Wir möchten aber in Übereinstimmung *mit den eben erwähnten Autoren das* Liquoid nur als Transportschutz des Blutes auffassen Die Methode der direkten Bebrütung des Liquoidblutes ist trotz ihrer verführerischen Einfachheit nicht zu empfehlen trotzdem ist sie in Deutschland weit verbreitet

4 Die Verfahren der Praxis

Wenn wir nun die in der Praxis geübten Verfahren kurz diskutieren so möge gleich eingangs gesagt werden daß die angegebenen und empfohlenen Verfahren seit SCHOTTMÜLLERs (1923) Arbeiten so zahlreich sind daß es unmöglich ist sich durch ausgedehnte eigene Erfahrungen ein Bild von *allen* zu machen Bei Durchsicht der Literatur hat man den Eindruck daß die Bewertung recht subjektiv erfolgt und die oftmals stark betonten Unterschiede was die Leistung der einzelnen Verfahren betrifft nicht immer signifikant erscheinen Die Bewertung der Leistungsfähigkeit eines Blutkulturverfahrens geschieht meistens an einem mehr oder weniger großen Krankengut Die meisten Aufschlüsselungen der deutschen Literatur beziehen sich nun auf die Frequenz der positiven Befunde an einem bestimmten Material welches zudem oftmals recht heterogen ist da positive Befunde die z B Typhusbacillen oder Staphylokokken ergeben mit berücksichtigt werden

fahren verarbeitet wird

zu klein um daraus Schlüsse irgendwelcher Art zu ziehen

Saponin erfaßt)

So ist die Bevorzugung einer Methode oft nur darauf begründet daß in einzelnen Fällen andere Methoden versagt haben Dies kann an Zufällen bei der Abimpfung zur Subkultur liegen

Die korrekte Bewertung eines Blutkulturverfahrens in der Praxis wird sich nach orientierenden Modellversuchen in vitro mit kleinen abgestuften Einsaatmengen so gestalten daß an einem Patientengut gearbeitet wird das große Ausbeute an positiven Fällen verspricht Der dafür geeignete Fall sind Patienten innerhalb der ersten 5 min nach der Zahnextraktion (s S 204) Wir haben uns in unseren eigenen Versuchen an diesen Fällen orientiert Das entnommene Blut wird in den verschiedenen zu prüfenden Verfahren aufgearbeitet Auf diese Weise steht ohne langes Warten bei einer positiven Rate von etwa 40—50% der Ge

zur Verfügung Eine syste

im Modellversuch sowie am

Erachtens dringend erforder

lich Eine kritische Beurteilung der folgenden Methoden im einzelnen erübrigt sich nach diesen einleitenden Bemerkungen

Über die Ergebnisse unserer Technik im Vergleich mit der Bebrutungsmethode nach MASSA und BATTISTINI (1934) werden wir an anderer Stelle ausfuhrlich berichten In 7 … ebnisse resumiert

1 Es ergib … glykolatbouillon und der Traubenzucker … Liquoidblut) gegenuber der alleinigen Bebrutung von Liquoidblut

2 Die Keime sind außerdem in den Fällen in denen sie auch in Liquoidblut angehen in den beiden Bouillonrohrchen wesentlich fruher nachzuweisen (im allgemeinen spatestens nach 5 Tagen) wahrend im bebruteten Liquoidblut von uns einmal erst nach 16 Tagen Wachstum beobachtet wurde (vgl LIBMAN 1948 sowie REIMOLD und WALTER 1948)

3 Die Subkultur nach dem KUSTER Verfahren (Blut Zuckerplatte auf eine mit Colibouillon beschickte KUSTER Schale geklebt) ist als die Methode der Wahl zu bezeichnen Sie liefert in zahlreichen Fallen Wachstum bei Sterilbleiben der ublichen aeroben Subkultur auf Blutplatte Die aeroben Zuckerblutplatten sind in der Nachweisquote den KUSTER Platten unterlegen den zuckerfreien Blut platten (aerob) jedoch uberlegen Bei Wachstum in Thioglykolat und Versagen der KUSTER Platte legen wir eine FORTNER Platte an Dies ist jedoch kaum not wendig Die Anaerobiose der KUSTER Platte genugt fur die meisten mikroaero philen Stamme Das Wachstum ist in diesen Fallen auf der KUSTER Platte bedeu tend uppiger

Über die absolute Leistungsfahigkeit der Methode ist naturlich nicht ohne weiteres auszusagen Immerhin haben wir bei einer Serie von 51 zahnextrahierten Patienten etwa denselben Prozentsatz positiver Kulturen gefunden wie die eng lischen Autoren namlich 47% Unter 200 Blutkulturen von fieberhaften Zu standen hatten wir etwa 4—5% positive Streptokokkenbefunde dies entspricht etwa der Rate an Spontanbakteriamien Unter diesen sind die Falle von klinisch sicherer Endocarditis lenta weggelassen Zweifellos aber kann auch diese Methode in systematischer Entwicklungsarbeit noch wesentlich verbessert werden

… ht daß … DAW …

Nicht selten macht die Weiterzuchtung der aus Blutkulturen gewonnenen Stamme die großten Schwierigkeiten und oftmals reißen die Stamme aus bisher nicht erklarbaren Grunden ab Dies gilt anscheinend besonders fur die Falle bei denen nur in flussigen Nahrboden Wachstum erfolgt Es ist auch eigenartig daß fast durchweg das Wachstum bei der Erstzuchtung sehr spat einsetzt und

kümmerlich ist und oft erst nach einigen Passagen üppiges Wachstum erzielt wird Diese Erscheinung haben auch SIKL und WAGNER (1942) beobachtet Ein Viertel ihrer aus Endokarditis gezuchteten Stämme mußten an Bouillon durch S
werden
Schadi
c
s
l
müssen hier

nicht zu entscheiden Einstweilen ist diese Erklärung freilich nur ein aus der Reversibilität dieser Veränderungen gezogener Schluß WAGNER (1950) interpretiert die von ihm beobachteten „Erholungen" (Positivwerden einiger Resistenz- und KH Spaltungen nach mehreren Nährbodenpassagen) als vorauf gegangene Schädigung und bezeichnet die frisch isolierten Formen als „Minus varianten" Eine experimentelle Beeinflussung im Sinne einer solchen „Schädigung" ist bei Viridansstreptokokken allerdings noch nicht gelungen und wäre im Tierexperiment auch nicht beweiskräftig, da ja Keime im Tier mobilisiert werden können RABL und SEELEMANN (1951) lehnen den Einfluß des Makroorganismus auf „Defekte" der biochemischen Leistungen ab und betonen deren Konstanz (s Abschn B III, 2)

5. Die Reinigung des Blutstromes.

Für den Erregernachweis ist schließlich der Entnahmeort und die Entnahmezeit von Bedeutung Wir wissen heute, daß in die Blutbahn gebrachte Viridansstreptokokken durch einen „Clearancemechanismus" (WRIGHT 1927) aus dem Blut entfernt werden Die Zeit, die dazu notwendig ist ist relativ kurz 1—2 Std nach dem Einbruch ist im allgemeinen kein Keim mehr nachzuweisen Für die Frage der Blutkultur ist von Bedeutung, daß RES reiche Organe offenbar die Hauptfilter darstellen z B die Leber (BOCK 1936, BEESON, BRANNON und WARREN 1945), die Lymphknoten (SCHOTTMÜLLER 1927) und vielleicht auch die Lunge (WRIGHT 1927, TOUROFF 1942), daneben aber auch andere Capillargebiete, unter anderem das Knochenmark (HARTOCH, MURATOWA und SCHWISCHTSCHEWSKAJA 1927, BINGOLD 1947, vgl auch OTTENBERG 1931) Daß sich Keime im strömenden Blute vermehren, ist so gut wie ausgeschlossen (SCHOTTMÜLLER 1925, 1928), wenngleich WRIGHT (1925) dies nur mit Einschränkungen verstanden wissen will, aber auch betont, daß bei der Bakteriämie der Endocarditis lenta ein Gleichgewicht zwischen „clearance" und Nachschub vom Sepsisherd her besteht Nach SCHOTTMÜLLER (1927) bedeutete ein Absinken der Gesamtzahl der in der Blutbahn verteilten Bakterien unter 10000—100000, daß die Nachweismöglichkeit dem Zufall unterworfen ist Findet man in 1 cm³ Venenblut 1000 Kolonien, so sind theoretisch zu diesem Zeitpunkt etwa 5 Millionen Keime in der Blutbahn Diese sind bei Fehlen von Nachschub innerhalb 15 min aus der Blutbahn verschwunden (SCHOTTMÜLLER 1925)
durch FRIEDMANN, KATZ und HOWI
leistung des Erwachsenen auf 10(
REICHEL (1939) ist sie praktisch unbegrenzt und unabhängig von der allgemeinen „Resistenz" Auf Grund dieser Angaben erscheint es als sicher, daß bei

andauernder nachweisbarer Bakteriämie ein gewaltiger Nachschub von der Klappe her erforderlich ist es sei denn, wir nehmen sekundäre Sepsisherde oder aber eine

Es ist einleuchtend, daß mit dem Versiegen des Keimnachschubes im Zuge der Entwicklung der lokalen Verhältnisse an der Klappe (Fibrinabdeckung) die Nachweismöglichkeit im peripheren Blut sehr schnell gleich Null wird Dies bedeutet, daß der günstigste Zeitpunkt für die Materialentnahme abgewartet werden muß Diese von SCHOTTMÜLLER *und seiner Schule* ausgearbeiteten praktischen Hinweise gipfeln in der Vorschrift den Schüttelfrost als ein untrügliches Zeichen eines größeren Bakterieneinbruches in die Blutbahn anzusehen und dementsprechend vorher Blut zu entnehmen WEISS und OTTENBERG (1932) halten 1—2 ... die beste Zeit Dem gegenüber ... n daß eine subakute bakterielle ... sch permanent streue (BEESON und Mitarbeiter 1945 DIAZ und ARJONA 1950) Die letzteren Autoren sind der Ansicht, daß wenn überhaupt bei Vorliegen einer Endokarditis der Bakteriennachweis im Blute gelingt dieses Resultat zu beliebigen Zeitpunkten reproduzierbar sei Bis zu einem gewissen Grade sind auch SPANO und GABELF (1949) dieser Ansicht Uns scheint eine strenge Trennung wenig zweckmäßig Sicherlich gibt es alle Übergänge von der permanent streuenden über die zeitweilig streuende bis zur „abakteriämischen Form Auch Provokationsmethoden sind angegeben worden So haben MORAWITZ und BOGENDORFER (1924) eine

an einem Tage unter Umständen mehrmals (bis zu 6mal) Blut entnommen und eingesandt

BEESON, BRANNON und WARREN (1945) haben ebenso wie MURRAY und MOOSNICK (1940) erneut die Mehrausbeute in arteriellem Blut bei Endokarditiskranken im Vergleich zum venösen Blut zwar prinzipiell erwiesen sie spielt jedoch bei der Entnahme aus der Cubitalvene praktisch keine Rolle Die arterielle Blutentnahme wird in Deutschland von BOCK (1936 1939) sowie GERMER (1951) empfohlen Wir haben bei der Simultanverarbeitung von Blut der Femoralisarterie und der Cubitalvene im ersteren keine Mehrausbeute erzielt Die Entnahme von Capillarblut basiert ebenfalls auf ähnlichen Überlegungen und hat sich bei HAUS und BURWINKEL (1949) sowie RAPPAPORT und GLIKIN (1950) bewährt (Entnahme am Nagelfalz) BARBAGALLO (1938) sowie BOCK (1939) haben aus gleichen Überlegungen heraus die Entnahme von Sternalblut empfohlen Zu

und SCHWISCHTSCHEWSKAJA (1927) fanden im Tierversuch (Kaninchen) fur Viridansstreptokokken eine Blutclearance von hochstens 24 Std, in Leber, Milz, Lunge dagegen ein Persistieren der Keime bis zu 5 Tagen Eine Ausnahme bildete die Niere, die noch langere Zeit nachweisbare Keime beherbergte Die Autoren erklaren diesen Befund mit der RES Armut dieses Organs NOGEIRA und SILVA (1943) fanden hingegen beim Kaninchen nach intravenoser Injektion von Viridans streptokokken besonders in den RES reichen Organen relativ lange lebensfahige Keime der injizierten Art Diese halten sich mindestens 48 Std, meistens langer Beim Meerschweinchen wiesen MIESCHER und BOHM (1947) normalerweise in ver schiedenen Organen apathogene Keime nach (Milz und Leber 16%) Die Autoren betonen die lange Verweildauer der Bakterien, die sich meist in einer Bakteriamie außert Wir haben aus eigenen Untersuchungen am Kaninchen ebenfalls den

Zeit die Keime lebend

auernde Bakteriurie des

pathogenen C Strepto

kokken gearbeitet LIBMANs (1948) Einwand gegen die Sternalkultur besteht also vorlaufig so lange zu Recht, bis die entsprechenden Befunde beim Menschen geklart sind Unseres Erachtens hat die Theorie von DIAZ und ARJONA (1949) uber die Auslosung einer Endokarditis durch Fernwirkungen eines im Knochenmark befindlichen Corynebacteriums welches in 3 Fallen bei sterilen

punktion durfte wegen der Kommunikation mit dem Dunndarm mit großen Fehlerquellen belastet sein Befunde von vergrunenden Streptokokken in dem Leberpunktat sind unseres Erachtens wenig aufschlußreich Im ubrigen betont auch GERMER, daß kein Entnahmeort in der Praxis zu bevorzugen sei, da die Ergebnisse recht launisch seien

Zusammenfassend kann also festgestellt werden daß die wiederholte Blut entnahme wenn moglich kurz vor dem Fieberanfall (vgl auch LIBMAN 1948) sowie eventuell in Form von Capillar oder Arterienblut die Chancen, Keime nachzuweisen, erhohen wird Hindernisse sind die geringe Blutmenge bei Ent nahme aus Capillargebieten sowie die Schwierigkeiten der Arterienpunktion

6. Die Bewertung der Befunde.

Die Interpretation von positiven Hamokulturbefunden ist nun wie schon aus

ausfuhrlich belegt wird, bei gesunden Personen bis zu 6—8% auf Wenn LICHT MAN und GROSS (1932) sowie LIBMAN und FRIEDBERG (1948) als Faustregel empfehlen, den nur in flüssigen Nahrboden gelungenen Keimnachweis von vorn herein mehr unter dem Aspekt einer transitorischen, interkurrenten Bakteriamie anzusehen, und fur den Verdacht eines Sepsisherdes das Angehen auf festen Nahr

erheblich zugenommen (s S 218), so daß wir gezwungenermaßen auch Blutkulturbefunde in den Kreis der diagnostischen Erwägungen einbeziehen müssen, bei denen Wachstum nur in flüssigen Medien erfolgt Vor einer Überbewertung solcher Befunde ist unter anderem von GLOOR (zit nach LEHMANN 1930) sowie FREUND und BERGER (1924) gewarnt worden Ein guter Teil der „Spontanheilungen" der früheren Jahre sind sicherlich zufällige, passagere Viridansbakteriämien, bei denen ein gleichzeitig bestehender Herzfehler zur Fehldeutung führte Hier wird also vor allem eine Reproduzierung des Resultats angestrebt werden müssen Gelingt diese, so ist der Verdacht auf bakterielle Endokarditis von dieser Seite her gegeben und kann nur von seiten der Klinik überzeugend entkräftet werden Ist jedoch der Nachweis der Keime in einer größeren Reihe von Hämokulturen unregelmäßig und selten oder gar nur einmal zu erbringen, so wird die Bewertung noch mehr von der Ausprägung des klinischen Bildes abhängen Nachdem das „klassische" Symptomenbild der Endocarditis lenta praktisch aufgelöst ist wird die Entscheidung immer sehr schwierig sein, und es ist dem Kliniker nicht zu verdenken, wenn er den bakteriologischen Blutbefund geringer bewertet als früher und unter Umständen die Diagnose „subakute bakterielle Endokarditis" ohne Keimnachweis stellt Die Fälle mit regelmäßig positiven Gußplattenkulturen haben natürlich das größte Gewicht, sie sind unserer Erfahrung nach sehr selten geworden Wie schwierig aber auch hier die Entscheidung sein kann, beweist ein Fall von WIELE (1938), bei dem bei völliger Arbeitsfähigkeit und Wohlbefinden bei fehlendem klinischem Befund über 1 Jahr regelmäßig Viridansstreptokokken im Blut nachgewiesen wurden Erst nach einer Grippe trat dann das charakteristische Bild der Endokarditis auch klinisch hervor Mit Rücksicht auf die gerade bei Frühfällen aussichtsreiche Penicillinbehandlung wird also der Kliniker die Diagnose lieber einmal zu oft stellen als warten bis die schulmäßige Ausprägung des Bildes jede therapeutische Aussicht vernichtet

7. Grenzen der Nachweismöglichkeit.

Wenn wir nun abschließend die Frage nach den Grenzen des Keimnachweises
ir ... erheben, so ist die Antwort darauf aus den bisherigen Aus-
f ... Bezogen auf den Modellversuch (Erinnerung
(... menge), scheint die Frage
(... um von ernährungs-
... ken Einzelkulturen
... Nachweismöglichkeit
erreicht Es ka... werden, daß Einzelkulturen nur zu einem sehr klein... lich zur Vermehrung kommen und daß sie aus denkbar günstigsten Vorku...uren angelegt werden (logarithmische Phase) Für die uns beschäftigenden Verhältnisse ist es hingegen charakteristisch, daß die Keime aus einem stationären bzw absterbenden Zustand in die Medien eingeimpft werden Dies bedeutet, daß eine Adaptation an die das Wachstum ermöglichenden neuen Bedingungen wohl in jedem Falle eine gewisse Zeit in Anspruch nehmen wird — gleichgültig zu welchen Theorien der Latenzzeit man nun neigt Wären die zur Rede stehenden Keime im Blut in der lebhaftesten Vermehrung begriffen, so würden sich die Verhältnisse wesentlich günstiger gestalten Die Keime kamen zum Wachstum weitgehend adaptiert in den Nährboden Die Latenzzeit hätte dementsprechend eine sehr kurze Dauer, und die noch angehende Einsaat wäre außerordentlich klein. Gerade die oft erstaunlich langen Zeiträume, die bei der Hämokultur bis zum bakterioskopischen oder subkulturellen

Nachweis der eben beginnenden Vermehrung vergehen können, zeigen, daß es sich um Keime handelt, die aus bisher nicht näher bekannten Gründen eine außerordentlich lange Anpassungszeit bzw. Latenzperiode benötigen. Diese ist als das Charakteristische für den Zustand der Keime in der Blutbahn anzusehen und stellt das bakterienphysiologische Hauptproblem der Keimzüchtung dar. Darüber hinausgehend aber scheinen die Erreger oftmals noch zusätzlich geschädigt zu sein, wie ihr durch einige Passagen persistierendes kümmerliches Wachstum, die O_2-Empfindlichkeit usw. beweisen. Nachdem wir vorläufig die als Mundhöhlenbewohner bekannten Streptokokken der Viridansgruppe mit dem aus der Blutbahn bei Endokarditis gezüchteten „Viridansstreptococcus" SCHOTTMÜLLERS (1910) als

karditis gezüchteten Keime. Wir haben ein derartiges Verhalten niemals bei Stammen gesehen, die anläßlich einer Zahnextraktion aus dem Blut isoliert wurden (Blutentnahme 3 min nach dem Eingriff), sondern immer wieder bei Fällen, die uns mit Verdacht auf Endokarditis zur Untersuchung zugeschickt wurden. Es bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten, ob man nicht bei zweifelhafter klinischer

unter anderem dieses Kennzeichen für die Diagnose „viridans" forderte und damit die Diagnose „Endocarditis lenta" doch bis zu einem gewissen Grade von dem als typisch angesehenen kümmerlichen und langsamen Wachstum der Keime abhängig machte.

der bakteriologisch bewiesenen Fälle von [illegible] der Autoren stark schwankt, so möchten wir eine Beurteilung der Frage eher ins Grundsätzliche verlegen und die *prinzipielle* Unmöglichkeit, unter gewissen Umständen Keime aus dem Blute zu züchten, betonen. Die Verschiedenheiten der Keimausbeute verschiedener Autoren haben nämlich außer der differenten Technik auch noch gänzlich andere Ursachen (s. Abschn. C VI 6). Es sei noch einmal darauf hingewiesen, daß sich diese Erörterungen vor allem auf die Viridansgruppe beziehen. Alle anderen bei der bakt

Betracht kommenden Keime liefern

allem für Enterokokken, obwohl hie

können

II. Erregernachweis post mortem.

1. Voraussetzungen und Fehlerquellen.

Wir haben gesehen daß der Keimnachweis intra vitam auf große Hindernisse stößt Im ganzen gesehen ist die bakteriologische Untersuchung post mortem nicht weniger schwierig Während bei dem Erregernachweis aus dem strömenden Blut im Verhältnis zu den späteren autoptischen Kontrollen relativ selten Keime auffindbar sind werden beim Nachweis an der Leiche zweifellos zu oft Bakterien festg
zu b
der

erien
Tat
ver
daß
dieser Befund ohne weiteres als beweisend für die Ätiologie angesehen und dementsprechend die rheumatische Endokarditis als eine Infektion mit vergrünenden Streptokokken aufgefaßt wurde (ältere Literatur bei KLINGE 1933) Es ist bemerkenswert, daß diese Befunde bis zu einem gewissen Grade sogar von SCHOTTMÜLLER (1928) anerkannt wurden Erst 1929 wurde von EPSTEIN und
ises
llen
veis
an der Herzklappe zu verwerten, zunichte zu machen

Die Untersuchungen haben besonders bei einer Reihe amerikanischer Autoren dazu geführt die kulturelle Methode des Keimnachweises an der Herzklappe grundsätzlich abzulehnen In diesem Sinne äußern sich sehr entschieden LIB

anzuerkennen, dabei spielt unserer Ansicht nach die früher viel diskutierte post mortale „Keimverschleppung bzw „Keimwanderung" keine beweisbare Rolle, denn auch wir konnten keinen Zusammenhang zwischen Besiedlungshäufigkeit verschiedener Organe und Zeitpunkt der Sektion feststellen Bei geeigneter Technik und klaren Bewertungskriterien lassen sich aber eine Reihe von Einzelbefunden sehr wohl deuten wie wir noch ausführen werden Die meisten Autoren haben sich im übrigen von der grundsätzlichen Verwertbarkeit der kulturellen Herzklappenuntersuchung überzeugt und verwenden sie, besonders bei der Beurteilung der Endocarditis lenta Die Literatur kann hier im einzelnen nicht

angefuhrt werden, sie ist zum großten Teil in den spateren Kapiteln dieser Darstellung zitiert Technische Hinweise neueren Datums finden sich in den bakteriologischen Laboratoriumshandbuchern z B in dem Abriß von SCHAUB und FOLEY (1947) In der deutschen Literatur findet man eine altere Darstellung bei JAKOBSTHAL im ABDERHALDENschen Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden

Die Hauptfehlerquelle bei der bakteriologischen Untersuchung der Herzklappe ist demnach die vollig regellos eintretende agonale Bakteriamie Nachdem bei der Endokarditis vor allem diejenigen Keime interessieren, welche in dem Keimreservoir" jedes Individuums vor allem im Darm und in der Mundhohle normalerweise vorkommen (s Abschn C VI 1) ist eine Beurteilung aller Klappenbefunde mit normalerweise beim Menschen vorkommenden fakultativ pathogenen Saprophyten zunachst unsicher Dies bezieht sich auf Keime wie Coli Proteus, Enterokokken (Darm) sowie Viridansstreptokokken (Mundhohle und Darm s Abschn C, VI, 1) Eine zweite Fehlerquelle ist die Kontamination bei der Autopsie und Materialentnahme Es hat sich nach unserer Erfahrung gezeigt daß durch Kontamination unbrauchbare Befunde sich stets bei denselben Sekanten haufen Hier kommen neben der in jedem Sektionssaal praktisch ubiquitaren Darmflora vor allem Mikrokokken (Staphylokokken) in Frage die unserer Erfahrung nach meistens ebenfalls aus dem Sektionssaal stammen und bei guter Technik nur in Ausnahmefallen im Laboratorium ubertragen werden Dies ist besonders bei den Fallen wo eine Endokarditis erst bei der Obduktion entdeckt wird, zu befurchten Die weiteren Moglichkeiten falsche Resultate zu erhalten, beziehen sich auf die allgemeine bakteriologische Technik und sollen hier nicht naher angefuhrt werden zumal die wichtigsten prinzipiellen Fragen bereits in Abschn B I erortert worden sind

2. Technik der Materialentnahme und bakteriologische Verarbeitung.

Bei der Entnahme von Leichenblut [illegible]
Entfernung des Brustbeins (Eroffnung [illegible]
des Herzbeutels die Herzaußenflache ub[illegible]
Ausflußbahn der Arteria pulmonalis abgegluht Es erfolgt Einstich in den Ventrikel mit einem sterilen dünnen Messer und Einfuhrung einer dunnen Pipette, [illegible]

Entnahme aus dem linken Herzen meist verzichtet

Wir haben eine Zeitlang versucht das Herz nach der Blutentnahme in situ zu eroffnen und dann Klappengewebe zu entnehmen Wir haben keine Vorteile davon gesehen Die Verunreinigungsmoglichkeit erhoht sich vielmehr durch die [illegible] deshalb nach der ublichen Sektions[illegible] Herzens mit steriler Knopfschere [illegible] Herzbeutelumschlagfalte, wobei die Herzspitze mit der linken Hand angehoben wird Die Eroffnung der ubrigen Herzhohlen erfolgt zweckmaßigerweise, ohne daß das Herz aus seiner senkrecht hängenden Lage gebracht wird Die Sektion wird mit sterilisierten Knopfscheren ausgefuhrt wobei sorgfaltig darauf zu achten ist, die inneren Ventrikelwande und Klappen nicht mit den Handschuhen zu beruhren Die makroskopische Beurteilung der Klappen wird ebenfalls ohne jede manuelle oder instrumentelle

Beruhrung vorgenommen Mit sterilem Besteck wird ein geeignetes Klappenstuck mit Auflagerungen entnommen und in eine sterile Petrischale gelegt

Die Entnahme von Organstückchen (Milz, Leber) geschieht in der üblichen Weise nach Abgluhen wird ein Wurfelchen von 0 5 cm Kantenlange aus der Tiefe mit der Schere entnommen und gleichfalls in eine sterile Petrischale ver bracht Die Entnahme von Blut aus der Vena cava erfolgt nach denselben Prin zipien wie die von Herzblut In einem Großteil der Falle erwies sich auch bei unseren Untersuchungen das Blut der Vena cava bakterienhaltig, gelegentlich jedoch steril Ist dies bei sterilem Herzblut, Leber und Milz der Fall, so gilt es als ein besonders starkes Argument dafur, eine agonale Bakteriamie auszu schließen Die Besiedlung des Cavablutes wird sehr oft ohne gleichzeitigen Keim gehalt von Herzblut, Leber und Milz festgestellt Hier ist durch die Leber offenbar

nicht in dem Ausmaß zu fürchten wie bei dem Keimnachweis intra vitam Die weitere Bearbeitung erfolgt wie in Abschn B, I, 4 (S 77) geschildert

stu

Spı

steriler physiologischer Kochsalzlosung (je etwa 20 cm³) unter kraftigem Schut teln, hierauf erneutes Abspulen in Bouillon Auch die letzte zum Abspulen ver wendete Bouilloncharge wird bebrutet Es wird nun das Klappenstuck grundlich mit Pinzette und Schere mechanisch zerkleinert

Versuche, die Klappe mit Quarzsand zu zerreiben, haben wir aufgegeben, da sie uns keine Vorteile ergaben

Der so erhaltene Gewebsbrei wird in ein Thioglykolatrohrchen und ein Pro teose Peptonrohrchen verimpft Die Kulturen werden ebenso behandelt wie die Blutkulturen

Wir haben fruher die ROSENOW Hirnbouillon mit Tibatinzusatz zur Anreicherung ver wendet, die bei eventueller Verunreinigung mit Proteus und Coli eine Hemmung dieser Keime erzielt (BOHMIG 1949, HENKEL 1949 ALTENBACH 1949) Der Wert dieser Methode ist zwar in Zweifel gezogen worden (s Di
vielen Fällen als brauchbar erw
beschaffen haben wir uns davon
gramnegativen Darmkeime eben
Anaerobiose erzielt und einfacher herstellbar ist Falls gramnegative Erreger vorhanden sind werden sie durch das Thioglykolat in der Regel nach einigen Tagen abgetotet Mit dem von amerikanischer Seite empfohlenen Natriumazid (SNYDER und LICHSTEIN 1940) haben wir

Die Verarbeitung der Organstuckchen erfolgt in der gleichen Weise wie die der Herzklappenauflagerungen, aber ohne Spulung

3 Bakteriennachweis im histologischen Schnitt.

Bei der Methode des Bakteriennachweises im Schnittpraparat setzen alle *Farbemethoden* (s SCHMORL 1918, ROMEIS 1948, ROULET 1948) besonders subtiles technisches Konnen voraus Auch bei dieser Voraussetzung sind die Ergebnisse

nur einigermaßen zuverlässig bei stäbchenförmigen Bakterien, bei geduldiger Untersuchung zahlreicher Schnitte einer Herzklappe und bei positivem Befund Dieser Forderung und Kritik können die wenigsten Untersucher standhalten, sofern sie größere Untersuchungsreihen vorlege

Untersuchungen Es wurde dann der Einze

schon für die wesentlich leichter färberisch

immersion erkennbaren Stäbchen so sind die Schwierigkeiten der Farbbarkeit und sicheren Erkennung bei den Kokken noch wesentlich größer Wolken „Schwärme" oder Haufen von Bakterien sind leicht zu diagnostizieren und von färberisch ähnlichen zu unterscheiden Aber bei Keimarmut oder all den Ent

sind Und das erscheint uns fast wichtiger weil die Diskussion um die Initialstadien am stärksten ist Naturgemäß bestehen große diagnostische Schwierigkeiten in einer praktisch unveränderten Klappe *In wohlerhaltenen Einzelzellen* sind auch Einzelkeime eher zu eruieren als in einer schon ausgeprägten serösen Entzündung mit Gewebsnekrose oder in dem massiven Insudat einer fibrinösen Entzündung In so veränderten Geweben muß ein jeder Histologe die Antwort schuldig bleiben, wenn er keine Bakterien findet Hier ist dann das bakteriologische Kulturverfahren unter Umständen in der Lage, den Befund zu klären

4. Die Bewertung der Befunde.

Bevor wir die Richtlinien für die Auswertung der Befunde festzulegen versuchen, erscheint es uns zweckmäßig, den Begriff „Besiedlung der Klappe" und

Enthalt

h der die

Bakterien

engeren Beziehung als der der

n das Schicksal der in dem Herz

akteriämie nur von kurzer Dauer

bakterienhaltige Blutfilm erst nach und nach weggespült wird Auch in diesem Falle können wir noch nicht von einer „Besiedlung" sprechen Erst dann, wenn

liegend bestimmt so ist es nicht vorherzusagen ob diese Keime spater nicht doch zugrunde gehen weil z B ihre Inoculationsdosis zu klein oder ihre Latenzzeit zu groß ist wie wir es bereits in Abschn B I 2 diskutiert haben Diese Faktoren interessieren hier vorlaufig nicht sie werden in Abschn C VI 3 erortert werden

Schließlich ist zu erwägen ob die Keime nicht von den Endothelzellen der Herzklappe aktiv phagocytiert und dadurch vor den Einflussen des stromenden Blutes geschutzt werden Dies ist aber nach den im Abschn E I 2 5 zu besprechenden Befunden ganz unwahrscheinlich

gemessen werden soll

Angesichts der geschilderten Fehlerquellen ist es klar daß die Bewertung besonders der kulturellen Befunde auf Schwierigkeiten stoßt Wir haben im Laufe der Jahre hier viel dazugelernt und mußten die Zahl der verwertbaren Untersuchungsresultate immer mehr einschranken In fruheren Untersuchungen (BOHMIG 1918 1949) haben wir darauf hingewiesen daß bei einem erstaunlich hohen Prozentsatz von Endokarditiden aller Arten bei der postmortalen Unter

Keimnachweis nicht gelang Die Diskussion dieser Erscheinung findet s ch

entzundlich veranderter Klappen aufzufassen seien Aus den damaligen Untersuchungen ergibt sich — retrograd beurteilt — lediglich ein erneuter Hinweis auf die Haufigkeit mit der

Sie konnen aber nicht ohne

standen werden Wenn wir

Herzklappe im Hinblick auf ihre Bedeutung fur den aufgefundenen anatomischen Prozeß beurteilen wollen so sind Einschrankungen notwendig die eine große Zahl von kulturellen Resultaten als undeutbar ausfallen lassen Dies haben uns spatere Untersuchungen gelehrt

als wahrscheinlich a ge on

beobachten, in der letzten aber keines mehr, so ist der etwaige Bakterienbefund der Klappe ebenfalls im Sinne einer Besiedlung zu verwerten Es ist natürlich klar, daß mit dieser Methode niemals ein Überblick über die Häufigkeit der bakteriell[illegible] werden kann da in [illegible] Herzklappen befun[illegible] [illegible]dsätzlich aber erweisen auch einzelne in diesem Sinne verwertbare Befunde die Möglichkeit sekundäre Besiedlungen von endokarditischen Klappen in frühen Stadien zu erfassen

Unsere Untersuchungen, die seit Anfang 1949 liefen haben uns gezeigt, daß es notwendig war, 151 Fälle von rheumatischer chronisch rezidivierender und E simplex durchzuuntersuchen bis nach Ausscheiden der nicht eindeutig verwertbaren Befunde 5 Fälle übrigblieben, bei denen an Hand des kulturellen Ergebnisses eine frische Sekundärbesiedlung mit Sicherheit angenommen werden konnte Diese Resultate betrafen 3 Fälle von chronisch rezidivierender E mit [illegible]

Peripherie (Leber, Milz, Venenblut, Herzblut) als steril, ebenso auch die zum Spülen der Herzklappe verwendete Flüssigkeit Von den erwähnten 151 untersuchten Fällen von fibrinösen und chronisch fibrösen Endokarditiden erwiesen sich 64mal die Klappen als steril Von dem Rest der verbleibenden Fälle mußten bis auf 5 Fälle alle ausgesondert werden weil sich an Hand der dargelegten Kriterien eine agonale Bakteriämie nicht mit Sicherheit ausschließen ließ die Keime der Herzklappe beim Spülen verschwanden oder Mischkulturen erzielt wurden Dieses im Hinblick auf die aufgewendete Mühe zunächst dürftig erscheinende Resultat ist aber doch geeignet, einige wichtige grundsätzliche Folgerungen zu gestatten [illegible]

[illegible], werden wir noch begründen Damit ist die zweifellos zu Lebzeiten erfol[illegible]

Sinne unserer Kriterien vermutlich relativ haufig vorkommen und offenbar nicht notwendigerweise zu einer bakteriellen Endokarditis zu fuhren brauchen Die weiteren Frorterungen uber diesen Punkt finden sich in Abschn C VI (3 S 209)

In der Zusammenarbeit mit der Klinik erweist es sich vor allem notwendig die Falle von bakterieller E zu bearbeiten Hier werden die Kriterien der Bewertung des bakteriologischen Befundes von Fall zu Fall milder gefaßt werden konnen da vorhergehende Blutkulturen unter Umstanden eine eindeutige Stellungnahme eher zulassen Wenn beispielsweise zu Lebzeiten klinisch und bak [illegible]

ist bei entsprechenden Unterlagen die zu Lebzeiten des Patienten gewonnen wurden unter Umstanden auch der Befund von Streptokokken im Herzblut und in der Spulflussigkeit nicht als Grund anzusehen den Befund abzulehnen Relativ strenge Maßstabe mochten wir aber beim Auffinden von Bakterienarten anlegen die bisher nur selten oder gar nicht als Erreger von E lenta beschrieben sind Die diesbezuglichen Bewertungsforderungen finden sich in Abschn C VI 4

[illegible]

Diagnose Staphylokokkensepsis und 2mal Streptococcus viridans) Verwertbare Resultate zeigten trotz gleichzeitigem Nachweis der Keime auch außerhalb der Herzklappe 3 Falle (2mal viridans 1mal Staphylococcus aureus) 3 Falle erwiesen sich als unverwertbar da sie keine Reinkulturen ergaben und der Keimnachweis zu Lebzeiten fehlte

Die bei der Sektion vorgenommene bakteriologische Untersuchung der Herzklappe wird in vielen Fallen in der Lage sein den Kliniker interessierende Fragen z B therapeutischer Art zu klaren besonders bei gleichzeitiger histologischer Beurteilung Eine Erorterung finden diese in Abschn C VII 5 sowie Abschn C VI 6 Aus diesem Grunde halten wir trotz der vielen auch bei bester Technik und muhevollster Arbeit in ganzlich unkontrollierbarer Weise auftretenden unverwertbaren Resultate die bakteriologische Untersuchung der Herzklappen fur die Beantwortung wichtiger Fragen fur bedeutsam

III. Prinzipien der Streptokokkenidentifizierung

[illegible]

kommen zu erschließen Wenn auch ein Teil der neuen Streptokokkenbestimmungsverfahren in Deutschland nach dem Kriege in den bakteriologischen Laboratorien Eingang gefunden hat — es ist dies vor allem das große Verdienst der Arbeiten von SEELEMANN *und Mitarbeitern* (1948) sowie ROEMER (1949) — so ist bislang ihre Anwendung und Auswertung bezugl ch der Pathologie der Endokarditis doch nicht *in* dem breiten Maße wie es erforderlich erscheint

vorgenommen worden Trotz der Tatsache daß in Deutschland schon gute zu sammenfassende Darstellungen uber das Gebiet existieren (SEELEMANN 1948 ROEMER 1949) halten wir seine kurze Wurdigung im Rahmen dieser Arbeit fur

ngen

veist

der

Fund anderer Keime als Streptokokken eine Seltenheit darstellt wobei sich seit den erwahnten Darstellungen besonders im Hinblick auf das Problem des Strepto coccus viridans eine Fulle von neuen Tatsachen ergeben hat Auch fur die Pathogenese der verrukosen Formen eroffnen sich aus den neueren keimsyste

wir die Moglichkeit durch eine weitgehende exakte Unterteilung in Typen die Eintrittspforten besser zu erfassen Es kann nicht unsere Aufgabe sein einen

(1934) Es seien nur die Hauptlinien zusammengefaßt

1 Morphologie und kulturelles Verhalten

(Al
Fei
mo

Seit der Einfuhrung c
wirkung auf die roten
worden Man unterschie
lytische Streptokokken
Bezeichnungen α β un
besten in 5% Hammelblutagar ausgefuhrt (Tiefenkolonien s Poots 1944) In der amerikanischen Literatur findet sich die Bezeichnung nonl emolytic strepto cocci meistens als Synonym fur nicht β hamolytische Formen Als indifferent

wird meist eine sehr schwache bzw kaum wahrnehmbare Vergrunung (γ Hamo lyse) bezeichnet Eine große Rolle spielt auch der Begriff des „absence of marked greening on blood agar" Hier scheinen schwachere Formen der α Hamolyse bzw γ-Hamolyse mit Vergrunung gemeint zu sein

Der Hamolysetyp ist für sich allein nicht geeignet, eine Herausschalung von systematiscl
serologisch
Viridansgru
Gruppe H) vor Dies gilt auch fur die β-Hamolyse (pyogenes, Streptokokken der Pferdedruse Gruppe G und N) Die Hämolyseeigenschaften konnen nicht mit den Pathogenitatsqualitaten des Stammes als parallellaufend angesehen werden Auf diese Verhaltnisse hat schon LEHMANN (1930) hingewiesen In neuerer Zeit sind zum Beleg dieser Tatsache zahlreiche Falle von hochpathogenen Streptokokken ohne β Hamolyse der serologischen Gruppe A (Streptococcus pyogenes, normalerweise β Hamolyse) beschrieben worden (COLEBROOK und Mitarbeiter

jeder Grundlage Dazu kommt, daß der Hamolysetyp je nach den Bedingungen der Blutplatte Schwankungen unterworfen sein kann (DOLD und MULLER 1928) Zweifellos kann es unter gewissen Umstanden auch zum dauernden oder zeit

(s Abschn C, IV, 3), sind fehlerhaft Soweit es sich nicht uberhaupt um Kontamination handelt — und die wird wohl in vielen derartigen Versuchen der Fall gewesen sein, besonders bei den Tierexperimenten —, hat die Annahme, daß Vergrunung auch eine „Virulenzdrosselung" bedeute, keinerlei Berechtigung
rende Anhalts
da bestimmte
mmten Hamo
sstreptococcus
ische Strepto
setyp nur em
pirisch, aber nicht kausal verknupft ist, denn, wie erwahnt, gibt es auch vergrunende oder anhamolytische hochpathogene Stamme des Streptococcus pyogenes A (3 5% der Stamme, ROEMER 1949, s auch WAGNER 1945, SEELEMANN und CARSTENS 1949, *eigene Beobachtungen) Außerdem denke man daran* daß die unter Umstanden hochpathogenen anaeroben Streptokokken meist γ Hamolyse zeigen

Die *Koloniеform* schließlich ist fur eine Gruppierung der Streptokokken fast vollig wertlos Der Versuch GRUMBACHs (1934), eine diesbezügliche feinere Gliederu innerhalb
der
Ruc
forms", „glossy forms")

2. *Das biologische Schema.*

Schon vor nahezu 50 Jahren wurde, ausgehend von der unbefriedigenden Moglichkeit, die Streptokokken nach den erwähnten Merkmalen zu gliedern,

[illegible]

wurden die Resistenzen gegen physikalische und chemische Noxen herangezogen, so daß sich schließlich teilweise sehr komplizierte Schemata zur Prüfung eines Streptokokkenstammes herausbildeten (SHERMAN 1937) Neben einer im Laufe

[illegible]

nach zahllosen Diskussionen als offenbar unmöglich erwies einzelnen der so bestimmten Merkmale als „führenden" eine höhere Wertigkeit zu geben (K MEYER und SCHÖNFELD 1926, EHRISMANN 1935 GRUMBACH 1943) Es blieb nichts anderes übrig, als eine Reihe von Durchschnittstypen, entsprechend den „Typenzentren" HORDERs (1906), innerhalb einer gewissen konventionell fest gelegten Variationsbreite aufzustellen, denen sich naturgemaß zahlreiche Stamme nur mehr oder weniger annaherten Zwischen diesen konventionell heraus geschalten Merkmalskombinationen ergaben sich damit eine Fülle von „Über gangen" und nicht einzuordnenden Formen Die Grenzen der so durchgeführten „biochemischen" Diagnostik sind — auch unter Zuhilfenahme des Hamolysetyps — dadurch gezogen, daß zu einer Aussage über die wahrscheinliche Zu gehörigkeit eines Stammes zu einer der aufgestellten Gruppen nur eine eindeutige Kombination *mehrerer* Merkmale herangezogen werden kann und zahlreiche „atypische" Stamme, wie von WAGNER (1945), SEELEMANN und CARSTENS (1949, 1951) gezeigt worden ist, nur mit mehr oder weniger großer Wahr scheinlichkeit der einen oder anderen Gruppe zugeordnet werden konnen Ein weiterer Grund, der das biochemische Verhalten der Keime als alleiniges Ein teilungsprinzip weniger geeignet macht, ist die Tatsache, daß die biochemischen Prüfungen sehr schwer zu standardisieren sind Dies fangt bei der Beurteilung der Hamolyse an (DOLD und MÜLLER 1928), gilt aber auch für die Stoffwechseltests Durch die Tatsache, daß sich die Streptokokken teilweise als schwer zucht bar erweisen, sind die Ausgangsbedingungen von vornherein weniger günstig als beispielsweise bei der „bunten Reihe" der Salmonella Shigella Gruppe Die Aus sage über den Ausfall eines Stoffwechseltestes bei Streptokokken laßt weit weniger als bei jen [illegible]
weniger ex [illegible]
ein und de [illegible]
indirekt b[illegible]
Trotzdem [illegible]

Bezüglich der Technik der biochemischen Prüfverfahren muß auf die zusammenfassenden Darstellungen von SHERMAN (1937), SEELEMANN (1948), ROEMER (1949) verwiesen werden. Die in unserem Laboratorium routinemäßig herangez[illegible]

Hämolysetyp Wachstumscharakter in Bouillon
Maltose, Inulin Raffinose, Trehalose und Sor
Galle gegen 30 min lange Einwirkung von 60
Methylenblau Reduktion von 0,1% Methylenb
aus Saccharose

Die von SEELEMANN sowie ROEMER zusätzlich geübten Verfahren erscheinen in der Laboratoriumspraxis vorläufig entbehrlich und sind bestimmten Spezialzwecken vorbehalten Ihre Aufführung erübrigt sich an dieser Stelle, ebenso eine

3. Die serologische Gruppeneinteilung.

als
n
r
h-
ie
us

zahlreichen Antigenbausteinen von denen einige wegen ihrer weiten Verbreitung in den verschiedensten Species keine Gruppierung zulassen, andere sind wohl für eine bestimmte Gruppe gemeinsam und charakteristisch, lassen sich aber agglutinatorisch nicht nachweisen weitere sind in ihrem Vorkommen noch umschriebener nämlich auf bestimmte Typen innerhalb der Gruppen beschränkt Vor allem diese letzteren haben Agglutinationseigenschaften Um einen dieser Bausteine ohne störende Mitreak
muß man wegen der Benutzung
Immunserum sorgfältig durch Ab
migen, da sonst trügerische ,Über
man mit Rohseren arbeitet müssen umgekehrt aus dem Rohantigen alle störenden
Fraktionierung des Rohantigens
em entsprechenden, nicht absor
erfolgreich beschritten worden

einzige Lösung weil das einzige eine brauchbare Abtrennung größerer Gruppen
g LANCEFIELD
ensubstanz in
i einem großen
(1939) sowie
SMITH NIVEN und SHERMAN (1938) zeigen, daß zahlreiche biologisch bisher als
ie diesen Antigenbaustein (gruppenspezi
finitionskriterium der Enterokokken wurde
dieses spezifischen Antigenbausteines ge
fordert Die so zusammengefaßte Gruppe wurde mit dem Buchstaben „D“ bezeichnet Die 1933 von LANCEFIELD angewendete Technik gestattete ihr, außerdem noch 3 weitere Gruppen von Streptokokken mit gemeinschaftlichen Gruppenantigenen (C Substanz) aufzustellen, nämlich die Gruppe A, B und C Der die Gruppen charakterisierende Antigenbestandteil ist, wie schon HITCHCOCK (1924) bei den A Streptokokken vermutete, ein Polysaccharid (LANCEFIELD

schaftlicher C Polysaccharide wurden aus der großen Zahl der bekannten Varie*taten immer weitere Individualitäten in die neuen serologischen Gruppen ein*

ein und demselben Stamm konstant vorhanden Verlust scheint ganz selten vorzukommen (ISAACS 1947, WILSON 1950)

Diese neue Gliederung der Streptokokken nach den gruppenspezifischen, als

Nachweis der gruppenspezifischen Substanz nur in die Lage gekommen, die Grenzen der bisher aufgestellten Gruppen mit großer Schärfe zu fassen und so Stämme, die biochemisch kulturell als Varietäten imponieren, mit Sicherheit einer bestimmten auch pathogenetisch weitgehend einheitlichen Gruppe zuzuordnen, was vorher nur wahrscheinlichkeitsmäßig möglich war Außerdem können wir damit einige nach ihrer Pathogenität verschiedene, biologisch aber sehr *ähnliche Klassen exakt voneinander trennen* *Die Gruppenpräcipitation ist durch* die ha
atories
des Se
keine nennenswerte Rolle mehr

Wie erwähnt, bleibt ein Rest von Stämmen übrig, bei dem bis heute kein
werden konnte Den Hauptvertreter
orne bildet die sog Viridansgruppe
rologisch nicht affirmativ, sondern
halb dieser Gruppe spielen die biochemisch kulturellen Methoden deshalb noch die Hauptrolle

4. Die einzelnen serologisch faßbaren Gruppen.

Gruppe A (Streptococcus pyogenes humanus)

Deckt sich zum größten Teil mit der früher ohne serologische Gruppenbestimmung üblichen Bezeichnung „hämolytische Streptokokken" (ROSENBACH 1884) als Erreger von Angina, Erysipel, Scharlach, Eiterungen u a Er zeigt auf der Blutplatte β Hämolyse, gelegentlich α Hämolyse oder auch γ Hämolyse (ROEMER 1950) Ob gesunde Personen

Hämolysetyp Wachstumscharakter in Bouillon
Maltose Inulin Raffinose Trehalose und Sorb
Galle gegen 30 min lange Einwirkung von 60°
Methylenblau Reduktion von 0 1% Methylenbl
aus Saccharose

Die von SEELEMANN sowie ROEMER zusatzlich geubten Verfahren erscheinen in der Laboratoriumspraxis vorlaufig entbehrlich und sind bestimmten Spezialzwecken vorbehalten Ihre Auffuhrung erubrigt sich an dieser Stelle ebenso eine
n
d
i

3 Die serologische Gruppeneinteilung

In den 20er Jahren begannen in den angelsachsischen Landern Versuche als Basis fur die Einteilung der Streptokokken deren *antigene Eigenschaften* heranzuziehen Wahrend bei den Pneumokokken dieser Versuch bereits zu hervor
ch
We
aus

zahlreichen Antigenbausteinen von denen einige wegen ihrer weiten Verbreitung in den verschiedensten Species keine Gruppierung zulassen andere sind wohl fur eine bestimmte Gruppe gemeinsam und charakteristisch lassen sich aber agglutinatorisch nicht nachweisen weitere sind in ihrem Vorkommen noch umschriebener namlich auf bestimmte Typen innerhalb der Gruppen beschrankt

man mit Rohseren arbeitet mussen umgekehrt aus dem Rohantigen alle storenden
tigens
ibsor
rden
ation
oder
lb die
einzige Losung we r Gruppen
ermoglichende Ant ANCEFIELD
(1933) mit ihrer ibstanz in
8 aus Kase gezuchteten Streptokokkenstammen nachzuweisen An einem großen Material konnten dann unter anderen GRAHAM und BARTLEY (1939) sowie SMITH NIVEN und SHERMAN (1938) zeigen daß zahlreiche biologisch bisher als Enterokokken bezeichnete Stamme diesen Antigenbaustein (gruppenspezifische C Substanz) enthielten Als Definitionskriterium der Enterokokken wurde dementsprechend das Vorhandensein dieses spezifischen Antigenbausteines gefordert Die so zusammengefaßte Gruppe wurde mit dem Buchstaben D bezeichnet Die 1933 von LANCEFIELD angewendete Technik gestattete ihr außerdem noch 3 weitere Gruppen von Streptokokken mit gemeinschaftlichen Gruppenantigenen (C Substanz) aufzustellen namlich die Gruppe A B und C Der die Gruppen charakterisierende Antigenbestandteil ist wie schon HITCHCOCK (1924) bei den A Streptokokken vermutete ein Polysaccharid (LANCEFIELD

bei NOTHBOHM 1940, SEELEMANN 1948, ROEMER 1950) Die C-Substanz ist bei ein und demselben Stamm konstant vorhanden Verlust scheint ganz selten vorzukommen (ISAACS 1947, WILSON 1950)

Diese neue Gliederung der Streptokokken nach den gruppenspezifischen, als Hapten durch Formamid bzw Säurebehandlung darstellbaren Polysacchariden stürzt nun keineswegs die bisher geübte Nomenklatur und Systematik völlig um, indem sie etwa bisher als zusammengehörig betrachtete Individuen auseinanderreißt Viele vor der serologischen Ära als „Species“ betrachtete Individualitaten

Gr… großer Schärfe zu fassen und so

St… taten imponieren, mit Sicherheit

… chen Gruppe zuzu-

… Außerdem können

… iologisch aber sehr

keine nennenswerte Rolle mehr

Wie erwähnt, bleibt ein Rest von Stämmen übrig, bei dem bis heute kein … werden konnte Den Hauptvertreter … one bildet die sog Viridansgruppe … rologisch nicht affirmativ, sondern nur per exclusionem gestellt werden Innerhalb dieser Gruppe spielen die biochemisch kulturellen Methoden deshalb noch die Hauptrolle

4. Die einzelnen serologisch faßbaren Gruppen.

… (Streptococcus pyogenes humanus)

… ne serologische Gruppenbestimmung … (ROSENBACH 1884) als Erreger von … igt auf der Blutplatte β Hämolyse, … EMER 1950) Ob gesunde Personen … beantwortet In Tonsillar…

sehr selten anzutreffen Sie gelangen erst unter der Geburt bzw im Wochenbett hämatogen oder durch Schmierinfektion dahin (RABL und SEELEMANN 1949)

[illegible] Gruppe A fur die Herz

septischen Endokarditis

% A Streptokokken als

Erreger an Der Rest verteilt sich auf hamolysierende Streptokokken anderer Gruppen FRY (1938) gibt 90% Haufigkeit bei Puerperalinfektionen an Da die Puerperalinfektionen zweifellos das großte Kontingent an septischen Endokarditiden stellen, ist die Bedeutung des A Streptococcus ohne weiteres klar Chronische, subakut verlaufende Endokarditiden sind dagegen nur vereinzelt beschrieben (SIKL und WAGNER 1942) Dies hat ein gewichtiges Argument fur die These gegeben, daß der subakute Verlauf einer Endokarditis eine Funktion der Pathogenitat der Keime ist (s Abschn C, VI, 5)

Von großer Bedeutung ist die Beziehung der hamolytischen A Streptokokken zur Frage des Gelenkrheumatismus Fur die spatere Diskussion dieser Frage seien hier nur der Antigenaufbau und die extracellularen Produkte des A Streptococcus skizziert

[illegible]

Schutzfaktor

Die T Substanz hat in dieser Hinsicht keine nennenswerte Bedeutung Als gereinigtes Antigen wirkt die T Substanz aber viel schneller antikörperbildend als die M Substanz

[illegible]

Seit den Arbeiten von TODD (1932, 1938) wissen wir ...

Zusammenfassend ergibt sich, daß die A-Streptokokken im allgemeinen einen hohen Pathogenitätsgrad aufweisen ... als Erreger der schnell verlaufenden, mit gewaltigen Klappenzerstörungen einhergehenden Endokarditisformen. Über die einzelnen für die Klappenzerstörung verantwortlichen Streptokokkenantigene bzw. -gifte wissen wir ..., trotzdem die intra- und extracellularen Zellbausteine ... am besten studiert sind.

Die Streptokokken der Gruppe B ... Hämolysetyp) haben vorwiegend milchhygienisches Interesse ... Erreger des gelben Galtes beim Rind. In seltenen Fällen können ... verursachen. Als Endokarditiserreger kommen sie bei akuten Formen ... im Puerperium) vor (COLEBROOK und PURDIE 1937, FRY 1938). Nach ... letzteren Autor sollen Puerperalinfektionen durch B-Streptokokken ... leicht zur Endokarditis führen. Weitere Fälle wurden ... (1940), KOFFSKY (1941), GAUSTADT (1942), HILL ... LAMSAY und GILLESPIE (1941), DOLPHIN und CRUICKSHANK ... GREY (1949) berichten über einen Fall von E. lenta durch ... Streptokokken im Gefolge einer langer dauernden Eiterung. LOEWE und ALTURE-WERBER (1946) fanden unter 137 aus E. lenta isolierten Stämmen 3 B-Streptokokken, ein weiterer Fall bei DAWSON, HOBBY und LIPMAN (1944). Zweifellos ... der B-Streptokokken aber dazu, akute Formen der Endokarditis zu verursachen ... beim Menschen, ist im Vergleich zu der Häufigkeit der A-Streptokokken selten.

Gruppe C.

Diese Gruppe zeigt bei vorwiegender β-Hämolyse ... (Str. ... galactiae hat α-Hämolyse) eine relativ gute ... innerhalb der serologisch festgestellten Gruppe biochemische Unterarten ab ... veterinäre Bedeutung, ... abgrenzbare Untergruppe des Streptococcus pyogenes humanus ... eine Rolle. Seine Pathogenität für den Menschen ist nicht sehr groß. Die Fälle ... laufen fast immer milde (HUTCHINSON 1946) ... und akuter Endokarditis beschrieben (BERTRAM ... 1949). ... von E. mit C-Streptokokken finden sich bei DAWSON ... und LIPMAN (1944) ... aus Leichen ... Streptococcus pyogenes humanus ... ist der Befund von PLAZENZA und Mitarbeitern (1951) ... entzündung mit regelmäßiger Endokarditis ... wird ... ursacht ...

Mit der Aufstellung der Gruppe D ist der lange dauernde Streit um die Enterokokkenfrage endgültig entschieden ... der Enterokokken wegen der zahlreichen ... turellen Schema ... (Weitere Literatur bei ... 1934, 1936, 1950; MEYER 1925, 1927, 1928; KOCH 1925, ... 1937, 1952).

Der Enterococcus zeigt α- oder γ-Hämolyse ... β-Hämolyse ... Innerhalb dieser Gruppe ... Streptococcus faecium, durans, ... liquefaciens ...

sehr selten anzutreffen. Sie gelangen erst unter der Geburt bzw. im Wochenbett hämatogen oder durch Schmierinfektion dahin (RABL und SEELEMANN 1949).

Die Bedeutung der hämolytischen Streptokokken der Gruppe A für die Herzklappenerkrankungen ist vor allem bei der akuten septischen Endokarditis gegeben. DICK (1946) gibt bei Puerperalinfektionen 48% A-Streptokokken als Erreger an. Der Rest verteilt sich auf hämolysierende Streptokokken anderer Gruppen. FRY (1938) gibt 90% Häufigkeit bei Puerperalinfektionen an. Da die Puerperalinfektionen zweifellos das größte Kontingent an septischen Endokarditiden stellen, ist die Bedeutung des A-Streptococcus ohne weiteres klar. Chronische, subakut verlaufende Endokarditiden sind dagegen nur vereinzelt beschrieben (SIKL und WAGNER 1942). Dies hat ein gewichtiges Argument für die These gegeben, daß der subakute Verlauf einer Endokarditis eine Funktion der

[illegible] VI, 5).

[illegible] der hämolytischen A-Streptokokken [illegible] die spätere Diskussion dieser Frage seien hier nur der Antigenaufbau und die extracellulären Produkte des A-Streptococcus skizziert.

[illegible]

Schutzfaktor.

Die T-Substanz hat in dieser Hinsicht keine nennenswerte Bedeutung. Als gereinigtes Antigen wirkt die T-Substanz aber viel schneller antikörperbildend als die M-Substanz

[illegible]

aber auch Enterokokken und hämolytische A-Streptokokken bei der Endocarditis lenta auffanden. Weitere Klärung brachten dann die Untersuchungen von SEELEMANN (1947, 1948) sowie SEELEMANN und PABL (1947). Diese Autoren haben in einer sehr kritischen Studie die Verhältnisse mit dem neueren Rüstzeug der Streptokokkenbestimmungsverfahren untersucht und kommen — wie vorweggenommen sei — zu dem Schluß, daß der Streptococcus viridans der Endocarditis lenta in das biologische Schema der SHERMANschen Einteilung zwanglos eingefügt werden kann und daß die Notwendigkeit der Annahme einer besonderen Species von Endokarditiserregern damit entfällt. Vergrünende Streptokokken der Endocarditis lenta können entweder zur Viridans-*Gruppe* gehören und in eine ihrer Unterarten eingegliedert werden oder es handelt sich um Angehörige der Gruppe D (Enterokokken). Eine Differentialdiagnose ist bei atypischen vergrünenden A-Stämmen oder L-Stämmen durch die Präcipitation scharf zu stellen (SEELEMANN und CARSTENS 1950, 1951, eigene Erfahrungen).

Der Kompliziertheit und Verwirrung bezüglich der Auffassungen über den Streptococcus viridans stand in den angelsächsischen Ländern von Anfang an eine wesentlich einfachere und weniger gekünstelte Anschauung gegenüber. Seit LIBMANs ersten Arbeiten wurde der Streptococcus salivarius als Erreger angesehen und damit praktisch die naheliegende Frage nach den Infektionspforten schon beantwortet. Durch die Benennung „subacute bacterial endocarditis" haben auch die Beobachtungen von Enterokokken oder anderen Keimen als Erreger der bakteriellen Endokarditis nicht mit einem Spezifitätsdogma bezüglich des Viridans kollidiert.

Unter der Bezeichnung Viridansgruppe fassen wir heute eine Reihe von Streptokokkenstämmen auf, [illegible] nachweisen lassen sowie fas[illegible]

Damit ist die Problematik d[illegible]

beseitigt, aber letztlich nur auf eine höhere Ebene geholen. Es ist gelungen, aus der Vielzahl der auf Blutagar α-hämolytisch bzw. γ-hämolytisch vergrünend wachsenden Streptokokken, die früher ungenau als „vergrünende Streptokokken" zusammengefaßt wurden, eine Reihe von Individuen herauszunehmen und sie endgültig serologisch exakt definierbaren Einheiten zuzuordnen. So fallen aus der früher so ungenau abgegrenzten Gruppe der Streptokokken mit Vergrünung die D-*Streptokokken*, die L-*Streptokokken* heraus, wie überhaupt alle, bei denen wir mit der LANCEFIELDschen Technik ein bisher bekanntes Gruppenantigen nachweisen können. Dies heißt strenggenommen noch nicht, daß in dem [illegible]

gestellten Serum reagierten, aber keineswegs alle Lactisstämme [illegible] waren Anti-C-Immunkörper zu bilden. Nur einzelne Stämme erwiesen sich als für die

agar oder γ-Hämolyse aufweisen und gelegentlich von den typischen Resistenzmerkmalen des Enterococcus einzelne, aber niemals alle zeigen. Da wir gesehen haben, daß nicht selten unter den Enterokokken nur *einzelne* Resistenzmerkmale ausgebildet werden, ist es also re[illegible]

atypischen Enterokokkenstämme

zeigenden Angehorigen der Viridansgruppe abzutrennen Demnach hat auch heute noch die Abgrenzung und Unterteilung der Viridansgruppe etwas Konventionelles und ist, fur sich allein betrachtet, in einer ahnlich schwierigen Lage, wie die gesamte Streptokokkensystematik vor der gruppenserologischen Ära Dementsprechend werden wir alle rein biologischen Schemata zur Gliederung dieser Gruppe in Untergruppen und „biochemische Typen" so lange als etwas Vorlaufiges betrachten müssen bis sich die Vielzahl der biologischen Merkmalskombinationen uberzeugender gliedern laßt, als es heute der Fall ist, oder bis die Serologie praktisch brauchbare Prinzipien liefert Ansatze dazu haben die letzten Jahre gebracht *Die in Deutschland von* SEELEMANN und RABL (1947) adoptierte, von SHERMAN (1937) und BERGEY (1939) vorgeschlagene Einteilung der Viridansgruppe gliedert die gruppenserologisch negativen Angehorigen dieser Gruppe in 4 Gruppen

1 Streptococcus salivarius Standort normale Mundhohle Zahngranulome (RABL und SEELEMANN *1951) Darm (*SHERMAN *und Mitarbeiter 1943), Blut* bei interkurrenter Bakteriamie Herzklappe und Blut bei Endocarditis lenta (s auch Abschn C, VI, I, 2)

[illegible] α Hämolyse mit Vergrunung gelegentlich γ Hamolyse mit Vergrunung [illegible] Lackmusmilch zum Gerinnen gebracht Gespalten werden [illegible] Glucose Saccharose und meist Treha[illegible] Glykogen Nicht gespalten werden Sorbit Mannit [illegible] konnen auch Asculin spalten Natriumhippurat wird im allgem[illegible]ert Die Methylenblautoleranz ist wechselnd, sie geht von 1 5000 bis 1 20000 Gegenuber Galle Kochsalz und Hitze ist die Resistenz uneinheitlich Nach dem Vermogen, Raffinose und Inulin zu spalten, grenzen SEELEMANN und RABL 5 Varietaten (biochemische Typen) des Streptococcus salivarius ab

Typ I Raffinose +, Inulin +,
Typ II Raffinose +, Inulin —,
Typ III Raffinose —, Inulin +,
Typ IV beide negativ,
Typ V beide negativ bei flockigem bzw schleimig flockigem Wachstum in Bouillon und sehr langen Ketten

Bezuglich des Bacteriophagenversuches verhalten sich die aus Speichel isolierten Salivariusstreptokokken ebenso wie die aus Endocarditis lenta gezuchteten Im ubrigen weisen SEELEMANN und RABL darauf hin daß der Streptococcus salivarius von allen Untergruppen die meisten Variationsformen erkennen läßt

2 Streptococcus equinus In den Faeces des Pferdes und gelegentlich im Darm *des Rindes und des Menschen Er ist als Erreger der Endocarditis lenta* erwahnt (FOX 1936, SIKL und WAGNER 1942) MCNEAL und BLEVINS (1945) fanden unter 36 Stammen aus Endocarditis lenta 7mal den Streptococcus equinus Er zeigt *α Hamolyse, keine Veranderung der Milch, keine Lactosespaltung Sonst inaktiv* Meist keine Resistenzen, gelegentlich Hitzeresistenz

3 *Streptococcus thermophilus* In roher oder pasteurisierter *Milch Schwer* zuchtbar Gutes Wachstum nur in Milch Wachstumsoptimum bei 40—50° Hitzeresistenz (72—74°) Als Erreger von Endokarditis unseres Wissens nicht beschrieben

Ein wunder *Punkt dieser Einteilung* ist die außerordentliche Variationsbreite innerhalb der als Streptococcus salivarius bezeichneten Untergruppe, ebenso die wenig eindeutige Abgrenzung des Str equinus Dies legt den Gedanken nahe, daß es sich hier nicht um eine Zusammenfassung von einheitlichen Entitaten, sondern um eine Notlosung handelt In einer spateren Arbeit weisen dementsprechend SHERMAN *und Mitarbeiter* (1943) auf die biologische Heterogenitat der Gruppe hin und versuchen, aus dem uneinheitlichen Komplex des „Streptococcus salivarius" einen Salivarius im engeren Sinne herauszuschalen

In einer kurz nach der zusammenfassenden Darstellung SHERMANS erschienenen *Arbeit* betonen SAFFORD, SHERMAN und HODGE (1937) daß die „typischen" Stämme des Streptococcus

salivarius d
gabe ob Me
ausgezeichne
zahlreichen V
wurden war

Nach dieser Aufstellung bleibt der von ANDREWES und HORDER (1906) proponierte

In zahlreichen neueren klinischen Veroffentlichungen wird wohl aus diesen Schwierigkeiten heraus kurzerhand von Streptococcus viridans bzw Streptococcus mitis gesprochen 1946 haben NIVEN *und Mitarbeiter* in einer Reihe von Arbeiten gezeigt daß es unter Zuhilfenahme einiger neuer biologischer Prufungen gelingt innerhalb der Endokarditiserreger eine wohlabgegrenzte Gruppe herauszuarbeiten den s b e Streptococcus

Unter 113 Endocarditis lenta Stämmen stießen die Autoren neben 12 bovis Stämmen

Daneben kommen aber auch andere Kombinationen dieser beiden Merkmale vor

... treffen

Streptococcus bovis und ganz selten beim mitis beobachtet Der Streptococcus s b e zeigt sehr langsames Wachstum und Neigung zum Absterben (WHITE und NIVEN 1946) Mit dieser Charakterisierung laßt sich der Streptococcus s b e mit einer gewissen Sicherheit vom mitis einerseits und vom salivarius andererseits ebenso wie vom bovis und equinus abgrenzen Nach den Angaben der Autoren

Interessanterweise haben nun aber die amerikanischen Autoren den Streptococcus s b e niemals in der Mundhohle von normalen Patienten gefunden Einmal

den aus Endocarditis lenta isolierten Stammen groß LOEWE *und Mitarbeiter* (1946) geben eine Frequenz von 40% innerhalb der aus Endocarditis lenta isolierten Stamme an NIVEN und WHITE (1946) haben unter 100 Patienten 42mal den Streptococcus s b e isoliert Diese Autoren haben in den erwahnten Serien keinen levanbildenden Salivarius gefunden In ihrem Material halten sich die mitis und s b e Stamme, was die Haufigkeit betrifft die Waage Über ahnliche Befunde berichtet auch FOLEY (1947) SCHNEIERSON (1948) hat unter 34 aus Endocarditis lenta isolierten Stammen 9mal s b e Streptokokken und 2mal Salivariusstreptokokken isoliert Der Rest von 21 Stammen wird als nicht klassifizierbar bezeichnet Er entspricht vermutlich der als „mitis" benannten vorlaufigen Species Von großer Bedeutung ist die Tatsache, daß die neu abgegrenzte ... sein scheint (s ... occus salivarius, ... blich ist (s S 236)

... MIRICK ... Über ... n noch ... uppe F

... bakteriensystema ... r werden noch aus ... der Endocarditis lenta gar nicht geben kann, sondern nur ein Zusammentreffen von Bedingungen

die geeignet sind einen schon vorher bestehenden entzundl chen Prozeß der

bestimmten Pathogenitats bzw Virulenzqualitaten der betreffenden Spe ies z geordnet werden kann Wir haben gesehen daß z B die Streptokokken Gruppe A die akute wird ausf Virdanspr treten gew

sahr C der t zu auf Ol h zu verstehen sind werden wir noch diskutieren Wir hatten dann damit zu rechnen

der Infektionsdosis und der Reaktionslage spielen Zu dieser Ansicht neigen in Deutschland fast alle Kliniker wobei unter den erwahnten Faktoren vor allem der Reaktions oder Abwehrlage besondere Bedeutung zugeschrieben wird

Demgegenuber wissen wir daß der Begriff der relat ven Pathogen tät in s h noch

In diesem Sinne laßt die Verteilung an Herzklappen und in den normalen in Frage kommenden Keimreservoiren (Mundhohle Darm) schon jetzt gewisse Schlusse zu Die Tatsache daß der Streptococcus s b e in der Mundhohle ein Anteil an der En lo

Endocarditis lenta ist eine systematisch brauchbare Gliederung der Viridansgruppe, die nicht nur biologische, sondern auch serologische und pathogenetische Einheitlichkeit besitzt. Von diesem Ziel sind wir noch weit entfernt. Eine definitive Klärung der Frage, woher denn nun eigentlich die Infektion mit dem Streptococcus s. b. e. kommt, ist nicht zu geben. Unsere eigenen Stämme haben wir in unserer täglichen Arbeit nach der SEELEMANN-RABLschen Systematik — in letzter *Zeit unter Zuhilfenahme der Schleimbildung aus Saccharose — zu charakterisieren* versucht. Wir geben uns keiner Täuschung hin, daß dies nur eine Übergangslösung sein kann.

Auch die serologische Charakterisierung der Viridansgruppe ist nicht abgeschlossen und einheitlich. Vorläufig ist es nicht gelungen, in den sauren oder Formamidauszügen eine Substanz nachzuweisen, die bei einem breiteren Spektrum von Stämmen vorkommt. Es haben sich in den mit verschiedenen Stämmen hergestellten Immunseren immer nur Antikörper nachweisen lassen, die mit dem homologen Stamm und einigen wenigen anderen Stämmen reagierten. Diese *Reaktion wird als „typenspezifisch“ bezeichnet. Sie erlaubt, aus der Gruppe der* Viridansstreptokokken lediglich eine große Zahl engumschriebener serologischer Entitäten herauszuheben, aber keinen allgemeinen, die „Gruppe“ charakterisierenden Antigenbaustein. Charakteristisch für die gruppenspezifische Antikörperbildung ist, daß sie im allgemeinen später als die typenspezifische eintritt, also erst nach lang dauernder Immunisierung eine „Verbreiterung“ der serologischen Reaktion auf die ganze Gruppe einsetzt. Diese Verbreiterung hat man bei der Viridansgruppe niemals gesehen. Auch aus diesem Grunde ist daran festzuhalten, daß die bisher beobachteten Reaktionen, was die Viridansgruppe betrifft, nur typenspezifisch und nicht gruppenspezifisch sind, auch in den Fällen, wo eine relativ große Zahl von Stämmen dadurch erfaßt wurde. Die Tatsache, daß einige Autoren bei ihren Arbeiten über die Serologie der Viridansgruppe von „Gruppen“ sprechen, ist deshalb geeignet, Verwirrung zu stiften.

Die ersten Arbeiten zur Viridansserologie haben relativ früh eingesetzt. GORDON (1922) unterschied mittels Agglutination unter 16 Stämmen 12 Typen. LANCEFIELD kam schon 1925 zu dem Schluß, daß die Viridansgruppe serologisch nur in Typen aufzuspalten sei. BIRKHAUG untersuchte 1927 eine Reihe von inulinnegativen, nicht methämoglobinbildenden Streptokokken mit der Agglutination und konnte 75% davon einem Typ zuordnen. Ähnliche Ergebnisse hat SMALL (1927) mit 21 aus dem Rachen isolierten γ-hämolytischen Stämmen (Raffinose +, Inulin +, Mannit —) erzielt. Auch hier ließ sich die Mehrzahl der Stämme einem Typ zuweisen. Nach 16 Jahren haben dann SHERMAN und Mitarbeiter (1943) festgestellt, daß eine von SMALL aufgehobene Kultur ein levanbildender Streptococcus salivarius ist, und ihn ihrem serologischen Typ I zugerechnet. 1928 hat dann HITCHCOCK bei γ-hämolytischen Rachenstreptokokken präcipitatorisch und agglutinatorisch 5% der Stämme einem Typ zuweisen können. Auch dieser Typ erwies sich bei der Nachuntersuchung durch SHERMAN und Mitarbeiter (1943) als identisch mit dem Typ I Streptococcus salivarius (Levan +) dieser Autoren. Der Rest der Stämme HITCHCOCKs war serologisch heterolog und wurde mit der Sammelbezeichnung „Typ X“ versehen. KONDO (1937) hat mit der Agglutinationstechnik von 56 Viridansstämmen 24 Typen herausgearbeitet. KILCHI (1936) hat mit derselben Technik 76 Stämme aus Speichel in 13 Typen gegliedert.

SOLOWEY konnte 1942 von 205 Stämmen präcipitatorisch 66% in 14 „Gruppen“ unterbringen. Diese Untersucherin ist dabei von der Voraussetzung ausgegangen, daß die Erfassung eines einzelnen Antigenbausteines bei einem Stamm keine verwertbaren Resultate liefert, denn sie notierte die Reaktion ihrer Stämme mit verschiedenen Immunseren und teilte dann die Stämme nach Anzahl und Anordnung der positiven Ausfälle mit mehreren Immunseren in „Gruppen“ ein. So unterscheidet sie nach dem Reaktionsausfall mit je einer Serie von 3, 7 und 2 verschiedenen Immunseren 3 Hauptgruppen, in die von den 205 untersuchten Stämmen 77, 23 und 13 Stämme eingereiht wurden. 11 weitere Nebengruppen

haben nur mit einem einzigen Immunserum reagiert Einen ahnlichen Weg sind auch SELBIE *und Mitarbeiter* (1943) gegangen Von 8 Viridansstammen stellten diese Autoren unter verschiedenen Bedingungen Immunseren her Mit diesen Immunseren wurden 209 Stamme (darunter 96 aus Endocarditis lenta, 51 aus gezogenen Zahnen und 52 aus dem Rachen) durchuntersucht Es ergaben sich multiple Reaktionen ahnlich denen SOLOWEYS (1942) Die englischen Forscher fassen bestimmte Konstellationen nach Anzahl und Anordnung der Reaktionen mit den verschiedenen Immunseren in Gruppen zusammen 181 Stamme reagierten mit einem oder mehreren Immunseren und zwar in 5 Kombinationen Gewisse dieser Gruppen uberwiegen bei den Endocarditis lenta Stammen Dieses Überwiegen ließ sich auch am Rachen- und Zahnmaterial feststellen Unter …

Seren unter verschiedenen Bedingungen (Injektion lebender formolisierter und im …

Über die erfolgreiche Erfassung des Strep… BURN *und Mitarbeiter* (1946) Die Verfasserin untersuchte 42 biologisch einheitliche s b e Stamme mit der LANCEFIELDschen Technik (Saureextraktion) der Pracipitation Von diesen 42 Stammen reagierten 37 mit ein und demselben Immunserum eines s b e Stammes Mit einem von den 5 nicht reagierenden Stammen wurde ein zweites Immunserum hergestellt mit diesem reagierten sowohl der homologe als die 4 restlichen Stamme außerdem aber noch 5 Stamme der 37er Gruppe Demnach lassen sich 2 Antigene annehmen die allein (Typ I und Typ II) oder kombiniert vorkommen konnen (Typ I/II) Die Absattigung erwies daß das Serum (I/II) bei der Absorption mit Typ I noch mit Typ II reagierte und nach Absorption durch Typ II nur mit Typ I Seren des Typs I sowie II werden durch Absorption mit Stamm I/II vollkommen erschopft Die Agglutination ergab wesentlich verwickeltere Verhaltnisse die fur eine serologische Charakterisierung vorlaufig ungeeignet sind Bei der Pracipitation sahen die Autoren niemals Über Kreuz Reaktionen Im Verein mit der klaren biologischen Charakterisierung laßt sich damit der Streptococcus s b e als die am besten abgegrenzte Individualitat der Viridansgruppe bezeichnen Die serologische Erfassung hat SCHNEIERSON (1948) bereits mit als Definitionskriterium fur die Bezeichnung eines Stammes als Streptococcus s b e gefordert PORTERFIELD … einige Unklarheiten in den Be…

…ung zur Abgrenzung des Strepto-

coccus salivarius

Abgrenzung des

Dies liegt daran

schwerten Unseres Erachtens aber zeigt sich hier der aussichtsreichste Weg, um die noch immer uneinheitliche und ungenau definierte Viridansgruppe in eine ihrem inneren Aufbau gemaße logische Ordnung zu bringen Das bisher in …

Deutsc…

benutz…

Typen

anschen lassen Aus diesem Grunde …

ausfuhrlich berichtet

C. Spezielle pathologische Anatomie und Bakteriologie der Endokarditis (E).

I. Endocarditis serosa (E.s.).

1. Vorkommen und Häufigkeit.

Diese Entzundungsform der Herzklappen ist so haufig und beginnt so fruh zeitig im Leben eines jeden Menschen, daß anscheinend niemand und keine Herz klappe davon verschont bleiben Wir verfugen uber die Beobachtung von bisher 5 Fallen einer E s bei Neugeborenen und Totgeburten Damit ist eine *intra uterine Entstehung* moglich und bewiesen Da wir nur ein kleines Sektions material dieses Lebensalters besitzen, konnen wir hierzu keine Haufigkeits angaben machen (s Abschn C, VIII, S 245) — Das Vorkommen bei Klein

schnitte *einer* Herzklappe abhangt

unter diesen wieder die Mitralis etv

Haufigkeit nach die Taschenklappe

monalis Die Pulmonalis haben wi

vernachlassigt Wir verfugen uber

uspidalis

Herzens)

eine Zei

chen einer E s Oberhalb dieser Altersklasse zeigten samtliche untersuchte Klappenabschnitte entweder frische oder altere Zeichen einer noch bestehenden oder abgelaufenen E s — Das Vorkommen oberhalb der 20er Jahre in Gestalt einer kleinumschriebenen oder flachenhaften „Quellungssklerose" (s unten) ist an *jeder* Herzklappe obligat Auch hier sind die Segelklappen bevorzugt und starker betroffen

Wir haben uns bemuht, nach Beziehungen der E s zu vorangegangenen Er krankungen zu fahnden, und hieruber fruher ausfuhrlich berichtet (BOHMIG 12 S 676) Abakterielle Entzundungen wie Rheumatismus, Bakterientoxine wie bei Diphtherie bakterielle Infektionen jeglicher Genese oder Streuung bei Fokalinfektion, Stoffwechselstorungen wie bei Ernahrungsstorungen und Ra chitis der Sauglinge und Kleinkinder stehen zur differentialdiagnostischen Er wagung und wurden als Vorkrankheit beobachtet Sofern hier kausalgenetische Beziehungen vorliegen, sind sie also ganz uneinheitlich und nur als indirekte Faktoren zu werten — Wir haben uns ferner die morphologische Differential diagnose zum Rheumatismus besonders angelegen sein lassen und in derselben Arbeit (S 677) besprochen Zwar sind bei E verrucosa rheumatica Klappen verquellungen und Gewebsodem vielfach beschrieben, wie wir spater anzufuhren haben (Abschn C, II, b, 3, S 131, Abschn C, II, b, 5 S 140) Sie finden sich aber auch bei allen anderen und bei morphologisch sicher nicht rheumatischen Endo karditisformen

2. Makroskopischer Befund.

Verquellung oder Sklerose Bevorzugte

l Schließungsrand und bei den Segel

Die *Verquellungen* treten umschrieben

oder flachenhaft auf Bei den ersteren sieht man am Klappenrand kleine glasige Verdickungen in Form länglicher Wulste Oder der Klappenrand zeigt walzenformige transparente Auftreibung il ob er ei er ollt ware Bei den *Segelklappen*



Abb 40 Weitgehend normales vorderes Mitral gel Jed l g n l e Sehnenfad n an beiden S lten V r wachsungen untereinander und Verdickungen D s h tere M l l uf d r *rechten Seite der Abbildung* ze gt grobe Relief ra der u d S h l rwachsungen

(Abb 40—42) sind die arkadenformigen und schwimmhautartigen Ausziehungen des Klappenrandes zwischen den Ansatzstellen der Sehnenfaden verdickt oder in



Abb 41 Vorderes Mitralsegel 2 Mon ♀ (Diphtherie und Pneumonie) Ausgeprägte warzenartige seröse Endokarditis am Klappen und S l l eßungsrand

der Verdickung
Am Schließung
schen den Ans
mit glatter Obe

C. Spezielle pathologische Anatomie und Bakteriologie der Endokarditis (E).

I. Endocarditis serosa (E.s.).

1. Vorkommen und Haufigkeit.

Diese Entzundungsform der Herzklappen ist so haufig und beginnt so fruhzeitig im Leben eines jeden Menschen, daß anscheinend niemand und keine Herzklappe davon verschont bleiben Wir verfugen uber die Beobachtung von bisher 5 Fallen einer E s bei Neugeborenen und Totgeburten Damit ist eine *intrauterine Entstehung* moglich und bewiesen Da wir nur ein kleines Sektionsmaterial dieses Lebensalters besitzen, konnen wir hierzu keine Haufigkeitsangaben machen (s Abschn C, VIII, S 245) — Das Vorkommen bei Kleinkindern der ersten Lebensjahre und bei Jugendlichen bis etwa zum 20 Lebensjahr haben wir in einer besonderen Bearbeitung dargestellt (s BOHMIG 11, 1950) Wir konnten darin aufzeigen, daß der Beweis, daß jede Herzklappe betroffen ist nur vom Ausmaß vor allem der mikroskopischen Untersuchung zahlreicher Abschnitte *einer* Herzklappe abhangt An erster Stelle stehen die Segelklappen und unter diesen wieder die Mitralis etwas vor der Tricuspidalis Dann folgen der *Haufigkeit nach die Taschenklappen und hier die Aortenklappen vor der Pulmonalis* Die Pulmonalis haben wir bei unseren Untersuchungen leider etwas

chen einer E s Oberhalb dieser Altersklasse zeigten samtliche untersuchte Klappenabschnitte entweder frische oder altere Zeichen einer noch bestehenden oder abgelaufenen E s — Das Vorkommen oberhalb der 20er Jahre in Gestalt einer kleinumschriebenen oder flachenhaften „Quellungssklerose" (s unten) ist an *jeder* Herzklappe obligat Auch hier sind die Segelklappen bevorzugt und starker betroffen

Wir haben uns bemuht nach Beziehungen der E s zu vorangegangenen Erkrankungen zu fahnden und hieruber fruher ausfuhrlich berichtet (BOHMIG 12 S 676) Abakterielle Entzundungen wie Rheumatismus Bakterientoxine wie bei Diphtherie bakterielle Infektionen jeglicher Genese oder Streuung bei Fokalinfektion, Stoffwechselstorungen wie bei Ernahrungsstorungen und Rachitis der Sauglinge und Kleinkinder stehen zur differentialdiagnostischen Erwagung und wurden als Vorkrankheit beobachtet Sofern hier kausalgenetische Beziehungen vorliegen, sind sie also ganz uneinheitlich und nur als indirekte Faktoren zu werten — Wir haben uns ferner die morphologische Differentialdiagnose zum Rheumatismus besonders angelegen sein lassen und in derselben Arbeit (S 677) besprochen Zwar sind bei E verrucosa rheumatica Klappenverquellungen und Gewebsödem vielfach beschrieben, wie wir spater anzufuhren haben (Abschn C, II, b, 3, S 131 Abschn C II, b 5, S 140) Sie finden sich aber auch bei allen anderen und bei morphologisch sicher nicht rheumatischen Endokarditisformen

2. Makroskopischer Befund.

Verquellung oder Sklerose Bevorzugte
Schließungsrand und bei den Segel
Die *Verquellungen* treten umschrieben

oder flachenhaft auf Bei den ıı teren ı) t man ım Kl ı ı ırand kleı e glasıge Verdickungen ın Form langlich r W ı l Oder der Kl ı ı r ınd z ı t walzen formıge transparente Auftreıbı ıls ıngerollt ı B ı den S *lklappen*



Abb 40 We tgehend normales vorderes M tralsegel Jedo l zeigen die Schnenf den an b ld n Se ten V r wachsungen untereinander und Verd ckungen Das hintere M tral egel auf der rechten Seite der Abbildung zeigt grobe Reliefveranderung und S hnenfadenverwachsungen

(Abb 40—42) sind die arkadenformigen und schwimmhautartigen Ausziehungen des Klappenrandes zwischen den Ansatzstellen der Sehnenfaden verdickt oder ın



Abb 41 Vorderes M tralsegel ♀ Mon ♀ (D phtherie und Pneumonie) Ausgeprägte warzenartige seröse Endokard tis am Klappen und Schl eßungsrand

der Verdickung des Klappenrandes aufgegangen und somit praktisch geschwunden Am Schließungsrand der Segelklappen wolben sich die Klappenabschnitte zwı schen den Ansatzstellen der Sehnenfaden als linsen oder erbsengroße W mit glatter Oberflache vor, als wenn die Klappe hier an umschriebenen

C. Spezielle pathologische Anatomie und Bakteriologie der Endokarditis (E).

I. Endocarditis serosa (E.s.).

1. Vorkommen und Häufigkeit.

Diese Entzündungsform der Herzklappen ist so häufig und beginnt so früh
Herz
isher
ntra
ions
material dieses Lebensalters besitzen, können wir hierzu keine Häufigkeitsangaben machen (s. Abschn. C, VIII, S. 245). — Das Vorkommen bei Klein

schnitte *einer* Herzklappe abhängt. An erster Stelle stehen die Segelklappen, und unter diesen wieder die Mitralis etwas vor der Tricuspidalis. Dann folgen der *Häufigkeit* nach die Taschenklappen und hier die Aortenklappen vor der Pulmonalis. Die Pulmonalis haben wir bei unseren Untersuchungen leider etwas vernachlässigt. Wir verfügen über neue, noch nicht veröffentlichte mikrosko
lis, Tricuspidalis
eines Herzens)
sjahr *keine* Zeichen einer E.s. Oberhalb dieser Altersklasse zeigten sämtliche untersuchte Klappenabschnitte entweder frische oder ältere Zeichen einer noch bestehenden oder abgelaufenen E.s. — Das Vorkommen oberhalb der 20er Jahre in Gestalt einer kleinumschriebenen oder flächenhaften „Quellungssklerose" (s. unten) ist an *jeder* Herzklappe obligat. Auch hier sind die Segelklappen bevorzugt und stärker betroffen.

Wir haben uns bemüht, nach Beziehungen der E.s. zu vorangegangenen Erkrankungen zu fahnden, und hierüber früher ausführlich berichtet (Bohmig 12, S. 676). Abakterielle Entzündungen wie Rheumatismus, Bakterientoxine wie bei Diphtherie, bakterielle Infektionen jeglicher Genese oder Streuung bei Fokalinfektion, Stoffwechselstörungen wie bei Ernährungsstörungen und Rachitis der Säuglinge und Kleinkinder stehen zur differentialdiagnostischen Erwägung und wurden als Vorkrankheit beobachtet. Sofern hier kausalgenetische Beziehungen vorliegen, sind sie also ganz uneinheitlich und nur als indirekte Faktoren zu werten. — Wir haben uns ferner die morphologische Differentialdiagnose zum Rheumatismus besonders angelegen sein lassen und in derselben Arbeit (S. 677) besprochen. Zwar sind bei E. verrucosa rheumatica Klappenverquellungen und Gewebsödem vielfach beschrieben, wie wir später anzuführen haben (Abschn. C, II, b, 3, S. 131, Abschn. C, II, b, 5, S. 140). Sie finden sich aber auch bei allen anderen und bei morphologisch sicher nicht rheumatischen Endokarditisformen.

2. Makroskopischer Befund.

Verquellung oder Sklerose. Bevorzugte
Schließungsrand und bei den Segel
Die *Verquellungen* treten umschrieben

oder flachenhaft auf Bei den ersteren sieht m[illegible] [illegible] n Klappenrand kleine glasige Verdickungen in Form langlicher W[illegible]lste O[illegible] [illegible]er Klappenrand zeigt walzenformige transparente Auftreibung [illegible] ob er [illegible] [illegible]llt ware Bei den *Segelklappen*



Abb 40 Weitgehend normales vorderes Mitralsegel Jedoch zeigen die Sehnenfaden an beiden Seiten Verwachsungen untereinander und Verdickungen Das hintere Mitralsegel auf der rechten Seite der Abbildung zeigt grobe Reliefveranderung und Sehnenfadenverwachsungen

(Abb 40—42) sind die arkadenformigen und schwimmhautartigen Ausziehungen des Klappenrandes zwischen den Ansatzstellen der Sehnenfaden verdickt oder in



Abb 41 Vorderes Mitralsegel 2 Mon. ♀ (Diphtherie und Pneumonie) Ausgepragte warzenartige seröse Endokarditis am Klappen und Schließungsrand

der Verdickung des Klappenrandes aufgegangen und somit praktisch geschwunden Am Schließungsrand der Segelklappen wolben sich die Klappenabschnitte zwischen den Ansatzstellen der Sehnenfaden als linsen oder erbsengroße Warzen mit glatter Oberflache vor, als wenn die Klappe hier an umschriebenen Stellen



Abb. 42. Vorderes Mitralsegel mit älterer sklerosierender seröser Endokarditis mit Warzen- und Leistenbildung mit Verdickung und Verwachsung von Sehnenfäden. Die Schwimmhäute am Klappenrand sind geschwunden.

Schwimmhäute. Oder der Schließungsrand weist eine Buckelbildung neben der anderen auf mit flachen oder steilen Tälern dazwischen und einem nun ganz unregelmäßigen Oberflächenrelief. — Die *Sehnenfäden* der Segelklappen sind konisch verdickt und zwar beginnend wenige Millimeter bis 1 cm unterhalb des



Abb. 43. Aortenklappen mit Verwachsung der Aortenkommissuren auf wenige Millimeter. Der Klappenrand ist noch dünn. Jedoch ist der Schließungsrand ganz unterschiedlich an den beiden Klappen verdickt. An der einen Klappe (links) ist die Schließungsleiste in der Verdickung aufgegangen.

Klappenansatzes. Auch sie sind noch transparent, aber nicht mehr gleichmäßig runden Querschnitts. An der Unterfläche der Segelklappe zeigen die Sehnenfäden II. und III. Ordnung Bandform und manchmal starke Abplattung. — Bei den *Taschenklappen* (Abb. 43—44) ausgeprägt nur an den Aortenklappen sind

ere Sektor einer Taschen
verquollen so daß beide
Oberfläche stets glatt —
Nicht eigentlich zum Formenkreis der serosen E gehorend aber ungemein haufig oberhalb der 2 Lebensdekade mit dieser kombiniert beobachten wir eine Verwachsung der Aortenklappencommissuren Rechnet man auch angedeutete Verwachsungen oder solche von nur 1 mm Ausmaß mit ein so ist jeder zweite Sektionsfall unseres Beobachtungsgutes betroffen Bei solcher Verwachsung ist der Klappenrand meist kaum oder nur wenig verdickt wie wir auch in fruherer Bearbeitung abbildeten (BOHMIG 17 Abb 4 u 5 S 649) Wir werden im Abschnitt der chronischen Entzundung (S 149) auf diese Verwachsungen zuruckzukommen haben Ferner verweisen wir auf die E verrucosa rheumatica (S 126)

Es gibt keine scharfen Grenzen oder Unterschiede zwischen Verquellungen und *Sklerosen* sondern nur fließende Übergange Nach Maßgabe der Dauer des Bestehens verlieren die umschriebenen Verquellungen ihre farblose Transparenz erscheinen weißlich oder opak porzellanartig oder eine Spur gelblich Sie vergroßern sich springen oder wolben sich starker vor zeigen derbere Konsistenz und starkere Verdickung Am Klappenrand der Segelklappen kommt es zu volligem Schwund der Schwimmhaute an umschriebener Stelle oder in langeren Abschnitten ferner zu Wulst oder Knotenbildung Am Schließungsrand sind die vorgebuckelten Warzen starr die Taler zwischen ihnen manchmal rillenartig tief Die Taschenklappen lassen dieselben Veranderungen erkennen werden rigid lassen sich nicht mehr einfalten Die Schließungsleiste ist hart mitunter knorpelartig von manchmal gelblicherem Farbton als die ubrige Klappe



Abb 44 Aortenkl p lt stark r Ve dick ng sowohl des freien Klapp ran l s wie d s Sch ll ß ngsra d s I e ein Kl ppe (rechts) zeigt Verd ck g und Veru staltung d s Nod l s Ara t i

Bezuglich weiterer Einzelheiten verweisen wir auf unsere fruheren Darstellungen (BOHMIG 15 S 170 u 214) In Unkenntnis des Entwicklungsganges haben wir 1934 diese Formen umschriebener Sklerosen mit der nichts

ctionen belegt und als kausale
ine Stoffwechselstörungen an
s mochten wir die Bezeichnung
da sie dem makroskopischen
von Verquellung in Sklerose
andeutet aber einmal kausale Genese und ferner Übergang zu Sklerosen nach Ablauf anderer Entzundungsformen als einer E s offen laßt Denn — wie wir spater sehen werden — braucht sich eine Sklerose nach E s nach Art Aussehen Grad und Lokalisation von einer Sklerose nach umschriebener Endocarditis fibrinosa simplex seu rheumatica makroskopisch nicht zu unterscheiden Dieselben fließenden Übergange wie zwischen Verquellung und Sklerose bestehen zwischen dieser Sklerose und den leichteren Formen der Endocarditis fibrosa fur das unbewaffnete Auge Trotz unserer heutigen besseren Kenntnisse bestehen bei der makroskopischen Diagnostik diese Schwierigkeiten fort

3. Mikroskopischer Befund.

Der mikroskopische Befund einer E s geht uber den makroskopischen st weit hinaus bezuglich fast aller Faktoren. Stets findet man mikroskopis'



Abb 45 Tricuspidalis $1^{1}/_{4}$ J ♀ (Kehlkopfcroup) Starke flachenhafte seröse Entzündung der fibrösen Grundschicht des ganzen Schließungsrandes und der abgehenden Sehnenfaden mit deutlichem Kernuntergang Klein umschriebene warzenartige seröse Endokardit s an der linken Seite des einen Sehnenfadens (oben) zwei große seröse Warzen am unteren Sehnenfaden (40 ×)

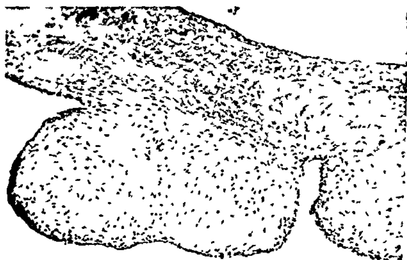


Abb 46 Teilausschnitt mit starker Vergrößerung aus Abb 45 An der Oberfl iche der beilen großen Warzen intaktes Endothel In der Tiefe vielfache Kerndegeneration (Lupe) und Kernschwund (90 ×)

untersucht, um Testpraparate fur die normale Histologie zu gewinnen — und mußten fast alle der E s zurechnen Damit wollen wir dokumentieren, daß *praktisch keine Herzklappe verschont bleibt v on oft erst mikroskopisch erkennbaren* Veranderungen, die zum Formenkreis der E s gehoren Aus diesem Grunde sind makroskopische und mikroskopische Befunde nicht konkordant entspricht eine umschriebene makroskopische Verquellung nicht einem sondern meist einer Vielheit von mikroskopischen Befunden Retrospektiv verliert damit die makroskopische Diagnose weiter an Exaktheit

nutzen wir als ordnendes Prinzip Ausdehnung und Lokalisation an erster Stelle

Mikroskopisch unterscheiden wir zwischen umschriebener, warzenartiger und weniger umschriebener, flachenhafter *Ausdehnung* Erstere tritt nur an der Ober und Unterflache der Klappen und Sehnenfaden auf, letztere kommt sowohl an Oberflache wie in Klappentiefe vor Die *warzenartigen Verdickungen* (Abb 45 u 46) zeigen halbkugelige oder mehr walzenformige Form, springen meist stark über die Oberflache vor Sie sind von Endothel uberkleidet das Kern- und Zellausfalle oder „Degenerationen“ aufweisen kann, aber nicht muß Das Innere der Warze zeigt entweder nur Ödem mit Auseinanderdrangung der kollagenen Fasern durch eiweißarme, farberisch nicht oder nur schwach darstellbare vermehrte Grundsubstanz oder Flussigkeit Die Bindegewebskerne sind demzufolge



Abb 47 Mitralis 2 Mon ♂ (Pylorospasmus)

Kerne und Nekrose der Grundsubstanz erkennbar Leukocyten oder Lymphocyten fehlen immer, ebenso Fibrin — Die *flachenhaften Verdickungen an der Oberflache* (Abb 47) betreffen großere Abschnitte der oberflachlichen Schichten der Klappen und Sehnenfaden bevorzugt an der Unterflache der Segel- und Innenflache der Taschenklappen Weitere Pradilektionsstellen sind besonders die Abgangsstellen der Sehnenfaden, an denen flachenhafte Polster wie Saulenkapitell

Die *flac*

im Geg

abschni

in der f

falls anfangs unscharf begrenzt, spater in ovaler oder kugeliger Begrenzung, besonders in der Tiefe von Klappen und Schließungsrand Bei der ersten Form kommen ungewohnlich hochgradige Verdickungen großer Klappenabschnitte bis auf das 6—8fache der Norm zur Beobachtung, wie Abb 48 und 49 im Bereich des Schließungsrandes, Abb 5 und 45 im Bereich des Klappenrandes erkennen lassen Beginn und Lokalisation innerhalb der fibrosen Grundschicht des Sehnenfadenabganges, der auch auf das 3—4fache der Norm verdickt ist, geben Abb 6, 48 und 49, ein fortgeschrittenes Stadium mit fast volligem Kollagenschwund

Veranderungen durch serose Entzundung hinzu dann erfahrt diese alte Angabe eine Ausweitung Der von uns erbrachte Nachweis des intrauterinen Auftretens erscheint uns von besonderer Bedeutung *und gestattet nicht mehr eine Grenz* ziehung des zeitlichen Beginns Diese ungewohnlich große Haufigkeit hat auch uns Zweifel erweckt an der Berechtigung diese Veranderungen als pathologisch' und als , entzundlicher Genese anzuerkennen Wir verweisen auf unsere ein gehende Begrundung fruher (BOHMIG 12 S 669) sowie in Abschn A, II, 1 (S 6) Entscheidend in dieser wichtigen Frage ist die Besonderheit der morpho logischen Struktur Die Befundtrias Ödem Desmolyse Hyalinose als Kri terium der von ROSSLE (1933) charakterisierten serosen Entzundung gibt keinen Raum fur die differentialdiagnostische Annahme einer einfachen Kreislauf oder C

g

h

l *toraus* wie bei der Herz

Wir erblicken in diesem

itigste differentialdiagno stische Kriterium

Bei Anerkennung dessen ist nun von Bedeutung, daß im Auftreten einer E s auch keine zeitliche Grenze nach oben gesetzt werden kann da wir sie auch in hoheren Lebensaltern beobachteten und zwar sowohl allein wie in Gemeinschaft

Mit

sa

n

da ferner bei jeder E granulomatosa (polyposa) frische oder altere warzenartige Verdickungen einer gleichzeitig bestehenden E s aufzufinden sind, ist die An nahme berechtigt daß hier nicht nur zeitliche sondern kausal und formal genetische Beziehungen vorliegen Wir nehmen darum an daß die E s

l

zundung sein kann oder ist

Es ist nun noch die weitere Frage zu erheben ob und welche anatomische Folgeerscheinungen solche E s verursachen kann Bei den beginnenden Ver anderungen im Stadium der Verquellung sind Folgen weder zu erwarten noch nachweisbar Erst bei groberen Reliefveranderungen an Klappen und Schlie

Gewebsstarre sind Funk

Insuffizienz des Klappen

ch in der mißlichen Lage

I Herz

n

en

sich dagegen anatomisch nicht erfassen

Wir haben nun 1936 (BOHMIG 5) uber eine Riffelung des Vorhofendo kards" berichtet und diese als Zeichen einer bestehenden Mitralinsuffizienz gedeutet und angesprochen Im Laufe unserer neuen Untersuchungen und auf

endgultigen Klarung gefuhrt

buckelige Vorwolben solcher Bez rk . . . das ul Oberflachenniveau bis zur Bildung polyposer Erhebungen und . . . . das Auftreten von Fibrin Uber . . . Flussigkeit stammt aus dem Blut . . . spalten sich . . . Eiweiß nieder . . . bis aufquellen läßt (S 219) . . . die fibrose Grundschicht . . . hsuntersuchung von rheuma tischer und bakterieller E . . . der mikroskopischen Unter suchung von 42 kindlichen Herzen . . . von 1½–21 Monaten II von 2—5 Jahren) beobachtete DE VECCHI . . . Krankheitsgruppen widely spread edema und Hyalinisation . . . Faktoren In allen Ar beiten von KLINGE und seinen Mitarbeitern . . . Herz und Gefäßerkrankung besonders in der Gemeinschaftsarbeit . . . nichtzellige Verquellungs knoten . . . fuhrt die der morpho . . . hadens entsprechen sollen . . . Rheumatismus von Herz . . . mit Auflosung der Gewebsstruktur mit Zellfragmenten . . . auch JAFFÉ (1933)

Wir . . .
der E . . .
und — . . .
experimenteller E . . . gleichartige Verquellungsprozesse gefunden wurden die unseren Beobachtungen von Gewebsodem mit Übergang in E . . . entsprechen oder gleichen

5 Klinische Bedeutung

Klappenverquellungen und Klappensklerosen die zu keinen sicher beweis baren anatomischen Folgeerscheinungen der Schließungsfähigkeit der Herz klappen führen konnen darum auch von keiner speziellen funktionellen oder klinischen Bedeutung sein Bei der klinischen Schwierigkeit sog akzidentelle Gerausche von solchen bei beginnendem organischem Herzklappenbefund zu unterscheiden kann ein Hinweis auf vermutete oder propagierte Klappen gerausche durch Verquellung oder Sklerose bei Kleinkindern und Jugendlichen der Klinik nichts nutzen Wir mussen also der E . . . eine spezielle klinische Be deutung absprechen

Eine allgemeine klinische Bedeutung liegt unseres Erachtens aber in d . . . weiterung von klinischer Vorstellung und klinischem Wissen über f . . .

Veränderungen durch seröse Entzündung hinzu, dann erfährt diese alte Angabe eine Ausweitung. Der von uns erbrachte Nachweis des intrauterinen Auftretens erscheint uns von besonderer Bedeutung und gestattet nicht mehr eine Grenzziehung des zeitlichen Beginns. Diese ungewöhnlich große Häufigkeit hat auch uns Zweifel erweckt an der Berechtigung, diese Veränderungen als „pathologisch“ und als entzündlicher Genese anzuerkennen. Wir verweisen auf unsere eingehende Begründung früher (BÖHMIG 12, S. 669) sowie in Abschn. A, II, 1 (S. 6). Entscheidend in dieser wichtigen Frage ist die Besonderheit der morphologischen Struktur. Die Befundtrias Ödem-Desmolyse-Hyalinose als Kriterium der von RÖSSLE (1933) charakterisierten serösen Entzündung gibt keinen Raum für die differentialdiagnostische Annahme einer einfachen Kreislauf- oder Gewebswasserstörung oder einer einfachen Degeneration des Klappenbinde

Unterschied der zeitlichen Aufeinanderfolge das wichtigste differentialdiagnostische Kriterium.

Bei Anerkennung dessen ist nun von Bedeutung, daß im Auftreten einer E. s. auch keine zeitliche Grenze nach oben gesetzt werden kann, da wir sie auch in höheren Lebensaltern beobachteten und zwar sowohl allein wie in Gemeinschaft

da ferner bei jeder E. granulomatosa (polyposa) frische oder ältere warzenartige Verdickungen einer gleichzeitig bestehenden E. s. aufzufinden sind, ist die Annahme berechtigt, daß hier nicht nur zeitliche, sondern kausal- und formalgenetische Beziehungen vorliegen. Wir nehmen darum an, daß die E. s.

1. die erste überhaupt morphologisch faßbare Klappenveränderung darstellt,
2. allen sonstigen Klappenveränderungen zeitlich und örtlich vorausgeht,
3. das morphologische Vorstadium einer jeden weiteren Herzklappenentzündung sein kann oder ist.

Es ist nun noch die weitere Frage zu erheben, ob und welche anatomische Folgeerscheinungen solche E. s. verursachen kann. Bei den beginnenden Veränderungen im Stadium der Verquellung sind Folgen weder zu erwarten noch nachweisbar. Erst bei gröberen Reliefveränderungen an Klappen- und Schließungsrand, bei Klappensklerose und dadurch bedingter Gewebsstarre sind Funktionsstörungen der Klappe möglich, und zwar eine Insuffizienz des Klappenostiums. *Nun sind wir bei allen Herzhöhlen anatomisch in der mißlichen Lage,* nur gröbere Insuffizienzerscheinungen an einer sekundären Erweiterung der Herzhöhle oder an sekundären Sklerosen des Wandendokards erkennen zu können. Geringere Grade einer Klappeninsuffizienz, wie sie hier zu erwarten sind, lassen sich dagegen anatomisch nicht erfassen.

Wir haben nun 1936 (BÖHMIG 5) über eine „Riffelung des Vorhofendokards“ berichtet und diese als Zeichen einer bestehenden Mitralinsuffizienz

wechselnder Ausdehnung noch vorhanden Die Basis der Fibrinwarze liegt im ehemaligen Subendothel oder sogar in der nachsten Klappenschicht, in der subendokardialen Schicht Hier ist das Fibrin von einigen abgesplitterten kollagenen oder sogar elastischen Fasern untermischt Bei Silberimprägnation lassen sich im

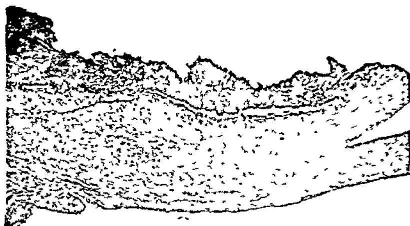


Abb 54 Mitralsegel Flachenhafte Endocarditis verrucosa simplex mit dickem Fibrinpolster und fraglicher beginnender Vermehrung der Histiocyten (30 ×)



Abb 55 Mitrals 76 J ♂ (Hypertonie) Flachenhafte Endocarditis verrucosa simplex mit tiefreichendem fibrinösem Insudat unter intaktem Oberflachenendothel bei Azan Farbung (30 ×)

- Bruchstucke solcher nach-
n elastischen Fasern Jede

man eine gleichartige Fibri
Form eines breiten Fibrinb
Oberflachenniveau erhebt

Hyalinose, Schwund der Schwimmhaute, Sehnenfadenverdickung Eine Vascularisation fehlt stets, sofern nicht rheumatische Narben vorliegen

3. Mikroskopischer Befund.

Bei Beschreibung des mikroskopischen Verhaltens ist zu unterscheiden zwischen vorangegangenen alten Klappenveranderungen und der eigentlichen E v s Die alten Veranderungen entsprechen den Befunden einer alten Endocarditis serosa mit der wechselnden Zusammensetzung aus Quellungssklerosen in den oberflachlichen und tiefen Klappenschichten oder dem histologischen Bild einer



Abb 53 Mitralis 76 J ♂ (Dickdarmcarcinom) Beginnende Endocarditis verrucosa simplex in Form eines flachen Fibrinbeetes unter dem intakten Oberflächenendothel (links) Warzenartige E v r s mit teilweisem Endothelverlust (Mitte und rechts) Geringfugige seröse Entzündung des Subendothels bei intaktem Oberflächenendothel (rechts) Keinerlei Histiocytenreaktion an der Basis der fibrinösen Entzündung (40 ×)

E verrucosa rheumatica oder einer E chronica fibrosa Es laßt sich auch mikroskopisch stets erweisen, daß eine E v s nie eine normale, unveranderte Klappe ergreift

mußten praktisch alle Falle von E v s als „rezidivierende E“ bezeichnet werden

stehung der

Wir konnen zen oder

flächenhafte ire Aus

dehnung Die umschriebenen kleinsten Warzen (Abb 13 u 53) bestehen aus Fibrin, das bei Azan Farbung intensiv rot erscheint und keine Struktur aufweist Auf der Hohe der Warze fehlt das Endothel, an ihren abfallenden Seiten ist es in

wechselnder Ausdehnun
ehemaligen Subendothel
endokardialen Schicht
oder sogar elastischen Fasern untermischt Bei Silberimprägnation lassen sich im

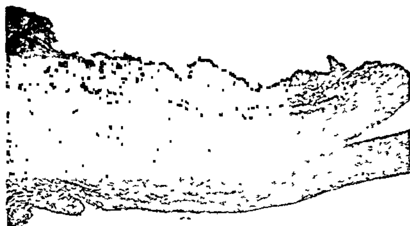


Abb 54 Mitralsegel Flächenhafte Endocarditis verrucosa simplex mit dickem Fibrinpolster und fraglicher beginnender Vermehrung der Histiocyten (30 ×)



Abb 55 Mitralis 76 J ♂ (Hypertonie) Flächenhafte Endocarditis verrucosa simplex mit tiefreichendem fibrinösem Insudat unter intaktem Oberflächenendothel bei Azan Färbung (30 ×)

Fibri ... Bruchstücke solcher nach
weise ... n elastischen Fasern Jede
zellig ... ung (Abb 54 u 55) erkennt
man eine gleichartige Fibrinablagerung im Subendothel auf größere Strecke in Form eines breiten Fibrinbandes, das sich wie ein Beet etwas über das übrige Oberflächenniveau erhebt Das Endothel ist noch intakt oder zeigt Einrisse oder

2. Bei stärkerer und anscheinend länger bestehender Keimbesiedlung sind alle diese Einzelelemente verstärkt und begleitet von Nekrose und Granulationsgewebe, wie wir es als Befund bei der E. chronica ulcero-polyposa anführen werden.

5. Anatomische Bedeutung

Die E. v. s. ist von alters her ein Stiefkind der anatomischen Forschung gewesen und unter den übrigen Formen der Herzklappenerkrankungen vernachlässigt worden. Sie findet sich meist nur kursorisch erwähnt unter der Einteilung der Endokarditisformen.

Endocarditis verrucosa simplex rheumatica. — ASCHOFF (1936) übernimmt die Bezeichnung ZIEGLERS: Thrombendocarditis superficialis s. simplex (Endocarditis verrucosa recens), von der 60% rheumatischer Natur seien. Diese wie bei KAUFMANN zusammengefaßten beiden

sekundare „thrombotic deposits" auf alten rheumatischen E...

Lor

keine E v s , sondern eine E v rheumatica darstellt

offenbar, wie selbstverstandlich alte und veraltete Anschauungen übernommen und durch Jahrzehnte weitergeschleppt werden, wie wenig neue oder eingehende Untersuchungen vorgenommen wurden In dem angefuhrten Schrifttum sind sowohl die Stellung der E v.s wie ihre morphologische und morphogenetische Differentialdiagnose zur E verrucosa rheumatica ganz unklar Erst seit 1936 wird von HUECK, GROSS und FRIEDBERG SUAREZ LOPEZ, ALLEN und SIROTA durch neue Untersuchungen der E
tischen E die Annahme einer Abs
verlassen zugunsten einer primar

der kausalen Genese einer Einzelform der E oder auch Erschein...
E uberhaupt steht und fallt mit dem morphologischen Substrat

2 Bei stärkerer und anscheinend länger bestehender Keimbesiedlung sind alle diese Einzelelemente verstärkt und begleitet von Nekrose und Granulationsgewebe, wie wir es als Befund bei der E chronica ulcero-polyposa anführen werden

5. Anatomische Bedeutung.

Die E v s ist von alters her ein Stiefkind der anatomischen Forschung gewesen und unter den übrigen Formen der Herzklappenerkrankungen vernachlässigt worden Sie findet sich meist nur kursorisch erwähnt unter der Einteilung der Endokarditisformen

sekundare „thrombotic d[illegible] auf alten rheumatischen Narben darstellt oder „[illegible]
verr [illegible]

meh [illegible]
mnc [illegible]

[illegible] und SIROTA (1944) an bei 66 Fallen
[illegible] lichen (1—20 Jahre 8 Falle, 21 bis
[illegible]

de [illegible]
of [illegible]

we [illegible]
H [illegible]
Pa [illegible]
fu [illegible]
va [illegible]
als [illegible]
on [illegible]
ex [illegible]
ter [illegible]
„d [illegible]
de [illegible]
Hu [illegible]
keine E v s, sondern eine E v rheumatica darstellt

D [illegible]
die gr [illegible]
ihres [illegible]
offenb [illegible] alte und veraltete Anschauungen ubernommen
u [illegible] wie wenig neue oder eingehende
U [illegible] angefuhrten Schrifttum sind
s [illegible] ologische und morphogenetische
Differentialdiagnose zur E verrucosa rheumatica ganz unklar. Erst seit 1936
wird von HUECK, GROSS und FRIEDBERG, SUAREZ LOPEZ, ALLEN und SIROTA
durch neu [illegible]
tischen E [illegible]
verlassen [illegible]
Klappenge [illegible]
eindringlic [illegible]
großere Re [illegible]
der kausal [illegible]
E uberhau [illegible]

Die in diesen

erscheinen, nur ei

und die Haufigke

erachten es als

Rustzeug diese Frage anzugehen jedoch mit anderen Unterlagen, als es VEIL (1939) getan hat Zu den morph

Fragenkomplexes werden wir unter

Hier sei aber wie wir schon fruh

logisch an den Herzklappen rheumatische Narben viel haufiger beobachteten als sie dem Kranken selbst oder dem klinischen Arzt aus Anamnese und Befund bekannt sind

2. Makroskopischer Befund.

Klappenabschnitte und besonders der Warzen ist das charakteristische makro skopische Symptom und differentialdiagnostisch entscheidender als Farbe und Beschaffenheit der Warzenoberflache Die Farbe der verrucae kann schwanken zwischen farblos grau grau rotlich oder graugelblich Die Oberflache kann glatt und glanzend oder rauh sein Anhaftende Thromben sind selten

Viel schwieriger sind *beginnende* oder *rezidivierende* Falle einer E v r makro skopisch zu beurteilen Einmal bekommt der Pathologe beginnende Erkrankungen nur selten zu sehen Zum andern betreffen auch solche beginnenden Falle nie

„normale *te und*

verdickte n sind

einzelne keine

Warzen sondern nur flach erhabene und oft unscharf begrenzte Beete von mehr braunlicher Farbe am Schließungsrand vor Auch hier erscheint uns die Trans parenz als oft einzige diagnostische Hilfe

Den alten Beschreibungen der chronischen E v r haben wir nichts hinzu zufugen (Abb 61)

Besondere Erwahnung verdienen auf Grund unserer eigenen Beobachtungen die geringgradigen Verwachsungen, die am haufigsten an den Aortenklappen commissuren und an den Sehnenfaden der Segelklappen vorgefunden werden Wir haben sie schon oben bei der E serosa (S 108) erwahnt mussen sie aber hier nochmals anfuhren wegen

anderungen wenigstens von

matische E bezeichnet werc

klappen getrennt aus der Aortenwand entspringen, sieht man in solchen Fallen

henklappen Die Ab

Trennwand, die ent

Verwachsungs*stelle*

unterscheidet sich nicht in der Dicke von der übrigen Klappe, ist dann scharf randig Die Lange der Verwachsung wechselt von einer Andeutung bis zu meh

Verdickung oder Verwachsung der Commissur aufweisen. Nur in den Fallen einer ausgepragten floriden E. v. r. beobachten wir an denselben Stellen auch glasige, oft erst mit Lupe erkennbare Einzelknotchen. — So schwer mit bloßem Auge Verquellungen von Sehnenfaden zu erkennen sind, so leicht ihre starkeren Verdickungen und Verwachsungen. Sie sind an der Mitralis ebenso haufig wie die Verwachsung der Aortenklappencommissuren, besonders wenn man sie vom



Abb. 59. Vorderes und hinteres Mitralsegel mit relativ frischer Endocarditis verrucosa rheumatica. Leicht blutig gefarbte feinste oder knollige Warzen sitzen am Klappen- und Schließungsrand auf und zwischen alten Quellungssklerosen. Mit Lupe sieht man auch kleinste Warzen an einigen Sehnenfaden.

60 Fallen zusammen, bei denen makroskopisch am Sektionstisch eine E. v. r. mit

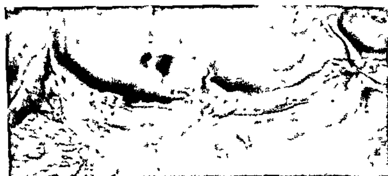


Abb. 60. Aortenklappen mit rezidivierender Endocarditis verrucosa rheumatica. Starke wulstige Verdickung sowohl des Klappen- wie des Schließungsrandes mit Schwund des Nodulus Arantii, mit Verwachsung und Verdickung der Aortencommissuren. Verdickung auch der Klappenplatte.

Sicherheit oder bei denen die Klappenveranderungen als verdachtig diagnostiziert wurden. Sie betrafen nur 4mal das 10.—19., 2mal das 20.—29. Lebensjahr, 54mal Lebensalter uber 30 Jahre. Interessant erscheint uns, daß in unserem Material 8 Falle mit mikroskopisch gesicherter rezidivierender rheumatischer E. im Alter uber 70 Jahre vorlagen! In zusatzlich 15 Fallen bestand eine abgelaufene E. v. r. mit aufgepfropfter E. verrucosa simplex als Rezidiv. Entsprechend dieser

Altersverteilung lagen mikroskopisch nie „normale“ oder zarte Klappen mit umschriebenen rheumatischen Veränderungen, sondern fast ausnahmslos Klappen mit umschriebener oder flächenhafter Verdickung durch „Quellungssklerose“ am Klappen- oder (bzw und) Schließungsrand, mit Schwund der Schwimmhäute und Verdickung einzelner Sehnenfäden vor Bei 24 Fällen bestand makroskopisch eine chronisch rezidivierende rheumatische Endokarditis der Aortenklappen bei 48 Fällen eine solche der Mitralis, 35mal mit Ostiumstenose bei

ei 3 Fällen eine

Untersuchung

berichten wir

am Ende des folgenden Abschnitts (S 139)



Abb 61 Vorderes und hinteres Mitralsegel mit schwerster Verunstaltung durch chronische rezidivierende Endocarditis verrucosa rheumatica Typische Knopflochstenose der Mitralis Mit Lupe erkennt man in der Tiefe des Knopfloches kleine und wulstige Warzen als Rezidiv

3. Mikroskopischer Befund.

Die von uns hier vorzulegenden Befunde bei der mikroskopischen Untersuchung von 30 Fällen stehen in Gegensatz zum Schrifttum Wie wir in den Abschn A, II, 3 und A, II, 4 (S 23 und 25) darlegten, muß man zwischen echter Warzenbildung *im* Gewebe = Gewebswarze und warzenartiger Abscheidungsthrombose aus dem strömenden Blut unterscheiden Letztere spielt bei der E v r eine ganz untergeordnete Rolle, kommt nur ausnahmsweise vor und hat mit dem eigentlichen „rheumatischen Gewebsschaden“ (KLINGE) nichts zu tun

Über den *mikroskopischen Beginn der E v r sind im Schrifttum die* Anschauungen geteilt und unsere eigenen Erfahrungen leider sehr gering. So auch

wie klein die Zahl der

r im besonderen ist!

Aus den letzten ... schland nur vier Veröffentlichungen morphologischer Befunde bei E v r anführen Nur bei KLINGE (1931, 1933), LIEBER (1933) und JAFFÉ (1933) werden beginnende oder akute Stadien beschrieben Wie wir oben in kurzen Auszügen schon wiedergaben (Abschn C, I, S 108), schildern alle drei Untersucher einfaches Ödem, „Ver-

und über

Quellungs

cherungen

basophile

Verquellung der Grundsubstanz ... nt ... rt und ... glich der oben angeführten geographischen ... ersch... a prak... nur die deutschen Untersucher diese mikr... oder f... nhaften Verquellungen als Charakteristik ... nen ... Zu ... Untersuchungen haben wir kritisch z... erke... der P... reibung wahrscheinlich bei JAFFÉ und ... bei K... LIEPER ... echten akuten, sondern rezidivierende E... mit al... vorgelegen haben

Die amerikanischen Untersucher ... an ... z ... beginnende Stadien. So berichten CLAWSON und ... 1926 ... Veränderungen und 18 Fälle mit akutem Rezidiv ... rater ... Entzündung des Klappen... ular exsudate ... PETERS (1929) ... beginnt ... ungen liegen ... Aber auch ... rheumatisch ... erweist sich sowohl aus der makroskopischen wie aus der histologischen Beschreibung als chronische oder rezidivierende Erkrankung (Öd... stark vermehrte Kap... zum Klappen... elastische Hyper... Histological studies ... fibrin are concerned ... the plasma are deposited ... pears that the verrucous ma... and because of cicatrization

Wenn man diese wenigen neueren Spezialuntersuchungen eingehend und kritisch studiert, dann ist festzustellen, daß in der ganzen Weltliteratur ansch... erst beginnende keine eindeutigen morphologischen Beobachtungen über ... erst beginnende E. v. r. vorliegen! Vielleicht können die Befunde von KLINGE und seiner Schule als solche gelten. Sie sind aber weniger an den Herzklappen als an Gefäßen erhoben. Auch wenn uns eine Schrifttum... angabe entgangen sein sollte, ist diese Feststellung von großer Bedeutung. Besagt sie doch, daß die Morphologie der E. v. r. bis heute und dann wohl auch zukünftig in ihrem Initialstadium ausschließlich am akuten Rezidiv studiert wurde und werden kann! Wir werden die anatomische und klinische Bedeutung dieser Feststellung später in Abschn. C II, b 7 (S. 140) und C II b 8 (S. 149) auszuwerten haben. Hier müssen wir zunächst ... des akuten Rezidivs ... beschrieben werden ... MÖNCKEBERG ... die auch schon PIEFERT anführt (s. Abschn. C, I, S. 117). Sie unterscheiden sich nicht von den von uns beschriebenen Befunden einer serösen E. Auch sie liegen bei der E. v. r. im Subendothel und wölben die Oberfläche vor. Nur die Angaben über das Verhalten des Endothels wechseln bei den einzelnen ... suchern. Nach den Angaben und Beschreibungen dieser früheren Untersucher scheinen hiernach die Initialstadien eines akuten rheumatischen Rezidivs

Altersverteilung lagen mikroskopisch r
schriebenen rheumatischen Veränderu
mit umschriebener oder flächenhafter
Klappen oder (bzw und) Schließungsrand, mit Schwund der Schwimmhäute *und Verdickung einzelner Sehnenfäden* vor Bei 24 Fällen bestand makroskopisch eine chronisch rezidivierende rheumatische Endokarditis der Aortenklappen, bei 48 Fällen eine solche der Mitralis 35mal mit Ostiumstenose bei

ei 3 Fällen eine
Untersuchung
berichten wir
am Ende des folgenden Abschnitts (S 139)



Abb 61 Vorderes und hinteres Mitralsegel mit schwerster Verunstaltung durch chronische rezidivierende Endocarditis verrucosa rheumatica Typische Knopflochstenose der Mitralis Mit Lupe erkennt man in der Tiefe des *Knopfloches kleine und wulstige Warzen als Rezidiv*

3. Mikroskopischer Befund.

Die von uns hier vorzulegenden Befunde bei der mikroskopischen Untersuchung von 30 Fällen stehen in Gegensatz zum Schrifttum Wie wir in den Abschn A, II, 3 und A, II 4 (S 23 und 25) darlegten, muß man zwischen echter Warzenbildung *im* Gewebe = Gewebswarze und warzenartiger Abscheidungs*thrombose aus dem strömenden Blut unterscheiden Letztere spielt* bei der E v r eine ganz untergeordnete Rolle kommt nur ausnahmsweise vor und hat mit dem eigentlichen „rheumatischen Gewebsschaden" (KLINGE) nichts zu tun

Über den mikroskopischen *Beginn* der E v r sind im Schrifttum die An
auch
d der
n ist
Aus den letzten ... Ver-
öffentlichungen morphologischer Befunde bei E v r anführen Nur bei KLINGE (1931, 1933), LIEBER (1933) und JAFFÉ (1933) werden beginnende oder akute Stadien beschrieben Wie wir oben in kurzen Auszügen schon wiedergaben (Abschn C, I, S 108), *schildern alle drei Untersucher einfaches Ödem,* „Ver-
und über
Quellungs
cherungen
basophile

Verquellung der Grundsubstanz genannt Es ist interessant und bezüglich der oben angeführten geographischen Unterschiede wichtig, daß praktisch nur die *deutschen Untersucher* diese mikroskopischen warzenförmigen oder flächenhaften Verquellungen als Charakteristika beginnender E v r angeben Zu diesen Untersuchungen haben wir kritisch zu bemerken daß auf Grund der Beschreibung wahrscheinlich bei JAFFÉ und sicher bei KIRSCHNER und LIEBER [illegible] echten akuten sondern rezidivierende Formen mit akuten Nachschüben vorgelegen haben

[illegible] beginnende [illegible] Veränderungen [illegible] Frühstadium des [illegible] exsudative [illegible]

beobachteten ebenfalls [illegible] STEIN (1928) [illegible] beginnt [illegible] liegen [illegible] Aber auch [illegible] erweist sich [illegible] chronische oder [illegible] zum Klappen [illegible] und diffuse Leuko und Lymphocyten [illegible] tische Hyperplasie) Dagegen sind ihre Befunde an den Warzen [illegible] Histological stud[illegible]

Wenn man diese wenigen neueren Spezialuntersuchungen eingehend und kritisch studiert, dann ist festzustellen daß in der ganzen Weltliteratur anscheinend keine eindeutigen morphologischen Beobachtungen über sicher erst beginnende E v r vorliegen! Vielleicht können die Befunde von KLINGE und seiner Schule als solche gelten Sie sind aber weniger an den Herzklappen als an Gefäßen erhoben Auch [illegible] diese Feststellung [illegible] der E v r bis heute [illegible] aus schließlich am akuten Rezidiv studiert wurde und werden kann! Wir werden die anatomische und klinische Bedeutung dieser Feststellung später in Abschn C, II b 5 (S 140) und C II, b, 8 (S 149) auszuwerten haben Hier müssen wir zunächst festhalten, daß im bisherigen Schrifttum als Initialzeichen eines akuten Rezidivs „Verquellungsherde in Warzen, Knoten oder Bandform beschrieben werden (KLINGE, LIEBER JAFFÉ GROSS und FRIEDBERG ALBOT und MICET) die auch schon RIBBERT anführt (s Abschn C, I, S 117) Sie unterscheiden sich nicht von den von *uns* beschriebenen Befunden einer serösen E v Auch sie liegen bei der E v r im Subendothel und wölben die Oberfläche vor Nur die Angaben über das Verhalten des Endothels wechseln bei den einzelnen Untersuchern Nach den Angaben und Beschreibungen dieser früheren Untersucher scheinen hiernach die Initialstadien eines akuten rheumatischen Rezidivs identisch

Altersverteilung lagen mikroskopi-
schriebenen rheumatischen Veran
mit umschriebener oder flachenhaft
Klappen oder (bzw und) Schließu
und Verdickung einzelner Sehnenfad
skopisch eine chronisch rezidivierende
Klappen bei 48 Fallen eine solche der M
4 Fallen eine chronische rheumatische Dreik
Vierklappenendokarditis Über die erst durch
aufgedeckten makroskopischen Fehldiagnosen
am Ende des folgenden Abschnitts (S 139)



Abb 61 Vorderes und hinteres Mitralsegel mit schwerster Verunstaltung durch chronische rezidivierende carditis verrucosa rheumatica Typische Knopflochstenose der Mitralis Mit Lupe erkennt man in der Ti Knopfloches kleine und wulstige Warzen als Rezidiv

3. Mikroskopischer Befund.

Die von uns hier vorzulegenden Befunde bei der mikroskopischen Untersuchung von 30 Fallen stehen in Gegensatz zum Schrifttum Wie wir in d Abschn A II, 3 und A II 4 (S 23 und 25) darlegten, muß man zwischen echt Warzenbildung *im* Gewebe = Gewebswarze und warzenartiger Abscheidung

Letztere spielt bei der E
msweise vor und hat mit den
NGE) nichts zu tun
sind im Schrifttum die An
auch
hl der
n ist
Ver
NGE
akute
gaben

(Abschn C, I, S 108), schildern alle drei Untersucher einfaches Ödem, „Ver
und uber
Quellungs
cherungen
basophile

Vergleichen wir vor einer kritischen Stellungnahme hiermit unsere eigenen *Befunde*. Wir haben — bei Beachtung der oben angeführten Kriterien — nur *akute Rezidive* einer E. v. r. histologisch untersuchen können. Unter dem an-



Abb. 64. Mitralis. 33 J. ♂ (Rheumatismus). Kombination von fibrinöser [illegible] beginnender Endocarditis fibrinosa (Mitte und links) und Fibrinwarze (rechts). [illegible] Proliferation der Histiocyten. Typisches Rheumarezidiv mit mächtiger Klappenverdickung und zahlreichen Gefäßen. (42 ×)

gegebenen Material von 35 Fällen befanden sich 20 Fälle mit 55 Klappen. Wir beobachteten bei 15 Fällen seröse Entzündung, bei 18 Fällen fibrinöse Entzündung, bei allen 20 Fällen Histiocytenwucherung. Die *seröse Entzündung* zeigt



Abb. 65. Starke Vergrößerung eines Teilausschnittes von Abb. 64. Beginnendes fibrinöses Exsudat mit beginnender warzenartiger Vorwölbung bei intaktem Oberflächenendothel. Darunter seröses Exsudat [illegible] Kernuntergang wie beginnender palisadenförmiger Histiocytenproliferation. (360 ×)

an Ober- oder
auf Klappenp
endothel mit
niveau (Abb.

zu sein mit der morphologischen Erscheinungsform einer E serosa! Als zweites morphologisches Initialsymptom gelten bei denselben Autoren die mit verschie



Abb 62 Aortenklappe 16 J ♂ (E verrucosa rheumatica der Mitralis und Aortenklappen) Seröse Entzündung im Subendothel noch ohne Fibrin (Mitte) oder mit fibrinösem Insudat (links oben und rechts unten) Deutliche Proliferation der Histiocyten innerhalb der serösen Warzen (39 ×)

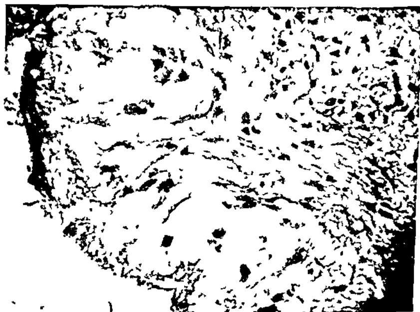


Abb 63 Starke Vergrößerung eines Teilausschnittes von Abb 62 Die serösen Warzen lassen Insudat Kern und Faseruntergang wie auch Proliferation der Histiocyten und partiellen Defekt des Oberflächenendothels deutlich erkennen (10 ×)

denen Bezeichnungen belegten Veranderungen im Subendothel homogene Ab scheidungen, Fibrin Fibrinoid, Nekrose

und der Menge des ausgetretenen Fibrins zeigt I s ent tan lene azaurote Fibrin warze an den Seitenflachen einen kleinen o I gr Geren Endothelbezug Im Innern solcher flachenhafter fibrino er Insudat ler s lcher Fibrinwarzen lassen sich stets Silberfibrillen oder Bruchstucke von el t cher Fasern ganz zu Beginn



Abb 6 Tricuspidal s 34 J d (Rheumat smus) Typ sches Rheumarezi liv n t flachenhafter teilweise beet artig erhabener seroser Entzündung in Kombinat on mit f brinosem Insudat an d r ganzen Oberfläche der Klappe Die Lage der zahlreichen d ckwand en Gefaße marki rt die ehemalige Grenze zw sch n elasti cher Lamelle und Subendothel (30)

gelegentlich auch sparlich Kollagenfasern nachweisen (Abb 24 u 25) Diese Befunde beweisen daß hier ein Gewebsaufbruch un l nicht etwa eine Fibrin abscheidung aus dem stromenden Blut vorliegt Wir verweisen hierzu auf unsere fruheren Belege (Abschn A II 2 S 15) — Die Berechtigung die *Histiocyten*



Abb 63 Starke Vergrößerung eines T lauss hnittes von Abb 6 Schwund des Oberflächenendothels, ober flächenparalleles interstitielles Fibrin, darunter scholliges graugefärbte Fibrinmassen mit völligem Schwund der kollagenen Fasern und Kerne Weiter in der Tiefe seröse Entzündung mit H stiocytenproliferation. (360)

wucherung noch als Merkmal akuter rheumatischer Gewebsveranderungen auf zufuhren werden wir spater besprechen und zu erbringen haben (s Abschn 5, S 144) Sie wird schon in der serosen Warze (oder der beetartigen serosen Ver quellung) gefunden (Abb 27, 62) oder ist haufig die zeitlich letzte der eben genannten Trias und tritt herdformig und diffus in Erscheinung Herdformige

eindrucksvol
unter Bewei
der serosen
Fibrinablagerungen die sich bei Azan Farbung intensiv rot farben (Abb 10—12)



Abb 68 Starke Vergroßerung eines Teilausschnittes von Abb 64 Fibrinwarze mit noch teilweise erhaltenem Oberflachenendothel teilweise Aufbruch des fibrinösen Insudates Machtige Proliferation der Histiocyten vereinzelter Kernuntergang (360 ×)

Das Endothel der Warze ist in solchen beginnenden Stadien stets vorhanden und zeigt nicht mehr oder nicht ... Kernausfalle als serose Warzen ohne F ... sem) In sudat konnen große Ante ... on azan rotem Fibrin kappenartig ... Ausmaß *dieses fibrinosen Insudates* ... *rhebung* der Warze in kleinem oder großerem Ausmaß defekt und nur noch an den Seiten flachen der Warze erhalten Die zweite Erscheinungsform erweist sich als klein ... Endothel

... Die Befunde gleichen vollig den ... durch Endotheluntergang Auf ... von Fibrin uber die Klappen ... *die dritte die Fibrinwarze hervor* Sie wurde die Bezeichnung ... Recht tragen da sie wie ein Pilz wie eine Rauchfahne oder Vulkaneruption aus dem Fibrinbeet hervorwachst oder ausbricht (Abb 69) Nach Ausmaß der vorangegangenen Endothelnekrose

und der Menge des ausgetretenen Fibrins zeigt die so entstandene azanrote Fibrin
[illegible]



Abb 67 Tricuspidalis 34 J ♂ (Rheumatismus) Typisches Rheumarezidiv mit flachenhafter teilweise beetartig erhabener seröser Entzündung in Kombination mit fibrinösem Insudat an der ganzen Oberfläche der Klappe Die Lage der zahlreichen dickwandigen Gefäße markiert die ehemalige Grenze zwischen elastischer Lamelle und *Subendothel* (30 ×)

gelegentlich auch sparlich Kollagenfasern nachweisen (Abb 24 u 25) Diese Befunde beweisen daß hier ein Gewebsaufbruch und nicht etwa eine Fibrinabscheidung aus dem stromenden Blut vorliegt Wir verweisen hierzu auf unsere fruheren Belege (Abschn A II 2 S 15) — Die Berechtigung die *Histiocyten*



Abb 68 Starke Vergrößerung eines Teilausschnittes von Abb 67 Schwund des Oberflachenendothels, oberflachenparalleles interstitielles Fibrin, darunter schollige graugefarbte Fibrinmassen mit völligem Schwund der kollagenen Fasern und Kerne Weiter in der Tiefe seröse Entzundung mit Histiocytenproliferation. (360 ×)

wucherung noch als Merkmal akuter rheumatischer Gewebsveranderungen aufzufuhren werden wir spater besprechen und zu erbringen haben (s Abschn [illegible] S 144) Sie wird schon in der serosen Warze (oder der beetartigen *serosen Verquellung*) gefunden (Abb 27, 62) oder ist haufig die zeitlich letzte der eben genannten Trias und tritt herdformig und diffus in Erscheinung Herdformige

Histiocytenwucherung findet sich an der Basis von flachenhaften Fibrinbeeten oder umschriebenen Fibrinwarzen am
fibrose Schicht, seltener unabhangig v
endothel (Abb 66, 68) Im wesentlich
noch erhaltenen und generativen Rest des Subendothels und dem von dem fibrinosen Insudat nicht betroffenen subendokardialen Gewebe auszugehen Hier bilden sich die eigentümlich polygonalen, oft rhombischen oder sternformigen großkernigen und protoplasmareichen Zellen, die durch Fortsatze netzartig miteinander verbunden sind Nach anfanglich unregelmaßiger und ungeordneter Lagerung rucken sie bei zunehmender Vermehrung eng zusammen, richten sich senkrecht zur Klappenoberflache und zeigen die bekannte „Palisadenstellung



Ihr Einwachsen in die Basis des fi
Fallen deutlich zu erkennen Auße
eine diffuse Histiocytenwucherung
meist nur in wenigen Einzelzellen auf so wie erwahnt im Innern einer serosen oder serofibr
benachbart

Die eber
tischen Rezidivs laßt in unserem Material folgende Beziehungen untereinander erkennen Mit den oben angefuhrten Ausnahmen kommen alle drei Erscheinungsformen Verruca serosa, Verruca fibrinosa und Histiocytenwucherung bei allen betroffenen Klappen gemeinsam, aber ganz wechselnd in den verschiedenen Klappenabschnitten einzeln oder ortlich getrennt vor Da wir stets von jeder Herzklappe mehrere und verschiedene Teilstucke untersuchten, finden wir bei spielsweise in einem Klappenschnitt an der Oberflache des verdickten Klappen

einen Fall mehr die serosen,
mehr die Histiocytenproliferationen

Die Grenzziehung zwischen den eben beschriebenen Befunden des akuten rheumatischen Rezidivs zur nunmehr anzuführenden *Endocarditis verrucosa rheumatica chronica* ist natürlich individuell verschieden und insoweit willkürlich. Wir selbst haben uns bei dieser Entscheidung nach dem Auftreten von Zeichen der Degeneration und Organisation gerichtet. Im Vordergrund stehen hierbei offensichtlich sekundäre Veränderungen des Fibrins und proliferative wie degenerative, ebenfalls sekundäre Veränderungen des Bindegewebes. Das *Fibrin* in seinen beiden Erscheinungsformen als flächenhaftes subendotheliales Insudat und als Fibrinwarze wechselt in seiner färberischen Darstellbarkeit: bei beginnender und anscheinend kurzfristiger Insudation gibt die Azan-Färbung leuchtend zinnoberrote Farbtöne und homogene Beschaffenheit. Bei größerer Warzenbildung und anscheinend alter Insudatbildung wechselt die Azan-Färbung in Carminrot oder Violett mit Wolkenbildung oder Farbflecken. Das Fibrin wechselt außerdem in seinem strukturellen Verhalten. Die zunächst strukturlosen amorphen und außerordentlich dichten lichtbrechenden Massen erscheinen weniger dicht und werden körnig. So ähneln sie zusammengeballten Blutplättchen, als welche dieses Material von so zahlreichen Voruntersuchern angesprochen wurde. Es gleicht mit seiner abgewandelten Farbbarkeit auch dem vielfach beschriebenen „Fibrinoid" oder der „fibrinoiden Nekrose". Wir haben es ebenso beurteilt, bis wir im Laufe unserer Untersuchungen erkannten, daß hier Abwandlungen sekundärer Stadien, nekrobiotische Veränderungen echten Fibrins vorliegen. Daß solche nicht nur eintreten können, sondern müssen, wissen wir von jedem fibrinösen Exsudat. Der Vorgang eines allmählichen Fibrinzerfalls bedarf also gar keiner besonderen Erklärung. Wir wissen nur bislang nichts über Zeit und Dauer, wenig über die chemischen Zerfallsfaktoren und die Beziehungen zum Hyalin. Wie wir schon bei der Endocarditis verrucosa simplex (Abschn. C. II a, S. 118) beobachteten und darlegten, scheint solches fibrinöses Insudat auch bei der E. v. r. selbst lange reaktionslos bestehen zu können und ferner lange keine Reaktion am angrenzenden Bindegewebe auszulösen. Jedenfalls finden wir auch bei der E. v. r. subendotheliale Fibrinbeete oder Fibrinwarzen noch ohne begleitende Histiocytenwucherung trotz beginnenden Fibrinzerfalls. Hier entstehen differentialdiagnostische Schwierigkeiten, da auf alter Rheumanarbe sich ebenfalls eine nichtrheumatische E. verrucosa wie eine E. v. simplex entwickeln kann, wie wir oben (Abschn. C. II b, S. 129) anführten. Das Vorhandensein oder Fehlen einer gleichzeitigen, mitunter nur angedeuteten Wucherung von Histiocyten ist für uns das entscheidende Kriterium. Wir haben auf Grund der mikroskopischen Befunde einige makroskopisch als rezidivierende E. v. r. diagnostizierte Fälle aus dieser Gruppe herausnehmen und in die Gruppe der E. v. simplex auf alter Rheumanarbe einreihen müssen. — Als zweiten Prozeß im Fibrin beobachten wir eine Phagocytose des fibrinösen Insudates durch Histiocyten am Insudatrand oder durch die beschriebene Histiocyteneinwanderung. Damit ist dann der bekannte *Organisationsvorgang eingeleitet*, dem auf Grund der im subendothelialen fibrinösen Insudat und in der Fibrinwarze erhalten gebliebenen Silberfibrillen eine Neubildung kollagener Fasern folgen kann. Bezüglich der Umwandlung eines bereits abgelagerten Fibrins in Hyalin verweisen wir auf unsere Besprechung in Abschn. A. IV. I, S. 32.

Wir haben oben hervorgehoben, daß bislang akute rheumatische Gewebsveränderungen von Pathologen an nicht vorveränderter Herzklappe nicht beschrieben und demnach nicht beobachtet wurden, daß alle bisher mitgeteilten Fälle von akuter E. v. r. vielmehr vor [illegible] und [illegible] [illegible] verrucosa veränderte Herzklappen betrafen. Eine wichtige Folge [illegible] Gegebenheit ist die Unsicherheit in der formalgenetischen Bewertung [illegible]

vorangegangenen beim akuten rheumatischen Rezidiv schon vorhandenen Klappenveränderungen Sind sie Folge einer E serosa allein oder alte Rheumanarben allein oder Folge einer Mischung beider? Wie groß die Schwierigkeiten sind haben wir in großer Reihenuntersuchung an den Segelklappen 1934 (Bohmig und Krückeberg) dargelegt Auf Grund unserer neuen Untersuchungen müssen wir unser damaliges Ergebnis dahingehend korrigieren daß ein Teil der Veränderungen der E serosa zuzurechnen ist ein weiterer Teil heute als Rheumanarbe zu gelten hat Diese Korrektur mindert aber auch heute noch keineswegs die oft großen morphologischen Schwierigkeiten solcher Differentialdiagnose und läßt für jeden kritischen Beobachter einen wechselnden Prozentsatz von

rh ma ca
Abf

Fällen übrig bei dem eine sichere Entschei ... ogli
hierauf bei der Darstellung der E chronica fib ... 149) z
hier vorliegenden 35 Fälle von akuter E ... ma
... faden
... Kl
der ... der
D
sk

neten Fälle war das Vorhandensein von
keinem unserer Fälle! Sie waren auch bei
2 Lebensdekade vorhanden die wir
zuheben daß solche Herzklappengefäße pr

Histiocytenwucherung gefunden

Wie oben schon ausgeführt (Abschn A III 3 S 40) entdeckt man mikro

Grundschicht erhaltene elastische Lamelle und außerhalb dieser — Quellungs

das nun wie eine Isolierschicht zwischen

yposa (S 176) ausführen spielt die rheuma tische Klappennarbe formalgenetisch eine große Rolle bei der Entstehung der chronischen bakteriellen E So ist gegeben daß sich Übergange zwischen E v r

beginnt mit der Ansiedlung von Makroskopisch lassen sich solche

sind sie nur dann eindeutig zu liegen Dann finden sich an der

rasenartige oder wolkige Bakterien haufen und Degeneration oder Nekrose des Fibrins Ferner mischen sich mit Bakterien in wechselnder Starke intakte und zerfallene Leukocyten und an der Oberflache außerdem Blutplattchen und Abscheidungsfibrin in hauchdunnen Lagen Alle spater nachfolgenden Veranderungen werden bei der E ulcero polyposa beschrieben In unserem Material von 30 mikroskopisch untersuchten Fallen ergab die Klappenhistologie 2mal typisches Rheumarezidiv mit Bakterien kolonien innerhalb der Fibrinbeete einmal alte Rheumanarbe mit E verrucosa

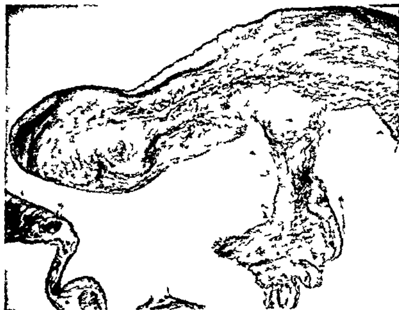
sich als einfache

hang erscheint

rezidivieren der

E v r und *nur* bei positivem bakteriologischem Klappenbefund beob

vorangegangenen beim akuten rheumatischen Rezidiv schon vorhandenen Klappenveränderungen Sind sie Folge einer E serosa allein oder alte Rheumanarben allein oder Folge einer Mischung beider? Wie groß die Schwierigkeiten
1934 (Bo[illegible]
ungen müssen
Teil der Veränderungen der E serosa zuzurechnen ist ein weiterer Teil heute als Rheumanarbe zu gelten hat Diese Korrektur mindert aber auch heute noch keineswegs die oft großen morphologischen Schwierigkeiten solcher *Differentialdiagnose* und läßt für jeden kritischen Beobachter einen wechselnden *Prozentsatz* von



kommen
ere
ro
ch
he
lle
la
d aus
erech
en in
neten Fälle war das [illegible]
keinem unserer Fälle! Sie waren auch bei den wenigen jugendlichen Fällen der 2 Lebensdekade vorhanden die wir untersuchen konnten Dabei ist hervorzuheben daß solche Herzklappengefäße praktisch nur an den Segelklappen und hier auch nur teilweise makroskopisch erkennbar sind Wir haben bei 35 Fällen von F v r in nur 20 Fällen makroskopisch jedoch in allen Fällen an Segel und Taschenklappen mikroskopisch Gefäße gefunden

suchten Commissuren …
hafte Verwachsung
abwärts davon mit
Vermehrung kollagener Fasern im Subendothel, praktisch unveränderte elastische
Lamelle 2 Dieselben Veränderungen von Endothel und Subendothel, aber …

Histiocytenwucherung gefunden

Wie oben schon ausgeführt (Abschn A, III, 3, S 40), entdeckt man mikroskopisch viel häufiger als makroskopisch erwartet *Sehnenfadenverwachsungen* Nur …

Grundschicht, erhaltene elastische Lamelle und — außerhalb dieser — Quellungssklerose des ehemaligen Subendothels, das nun wie eine Isolierschicht zwischen den Einzelfäden liegt

Wir …
tische …
chronise…
und E …
Bakterien auf und in dem fibrinösen Insudat Makroskopisch lassen sich solche Übergänge nicht entscheiden Mikroskopisch sind sie nur dann eindeutig zu klären, wenn stärkere Keimbesiedlungen vorliegen Dann finden sich an der Oberfläche oder in der Tiefe des Fibrins kolonieartige oder wolkige Bakterienhaufen und Degeneration oder Nekrose des Fibrins Ferner mischen sich mit Bakterien in wechselnder Stärke intakte und zerfallene Leukocyten und an der Oberfläche außerdem Blutplättchen und Abscheidungsfibrin in hauchdünnen Lagen Alle später nachfolgenden Veränderungen werden bei der E ulcero polyposa beschrieben In unserem Material von 30 mikroskopisch untersuchten Fällen ergab die Klappenhistologie 2mal typisches Rheumarezidiv mit Bakterienkolonien innerhalb der Fibrinbeete einmal alte Rheumanarbe mit E verrucosa simplex und Kokkenhaufen Diese 3 Fälle hatten wir makroskopisch als einfache, keimfreie Rheumarezidive angesprochen — In diesem Zusammenhang erscheint uns von Bedeutung daß wir *Embolien* nur in 11 Fällen nur bei rezidivierender E v r und *nur* bei positivem bakteriologischem Klappenbefund beobachteten

konnten[1] — Außer der Kombination von alter Rheumanarbe mit beginnender E ulcero polyposa kamen in unserem Material auch 15 Falle zur Beobachtung (nach der makroskopischen Diagnose) mit Zusammentreffen von E verrucosa simplex auf ... Sie betrafen nur Kranke uber 40 Jahre in ... Die mikroskopische Untersuchung deck... wir makroskopisch als rheumatisches Rezidiv fehldiagnostizierten Von Interesse ist unter diesen ein Fall einer rezidivierenden rheumatischen Dreiklappenendokarditis mit rheumatischem ... — Als

solches vermuten ließ

4 Bakteriologischer Befund

Die neuere Geschichte der Bakteriologie der E v r findet in Abschn C IV 2 (S 159) ihre Darstellung Wir haben hier nur anzufuhren unter welchen Bedingungen es zur Keimbesiedlung einer E v r kommen kann Angaben wie oft wir eine solche in unserem Material angetroffen haben mussen wir leider weglassen wegen der Haufigkeit agonaler Keimbesiedlung die wir bei 43 bakteriologisch untersuchten Fallen feststellten In 4 Fallen beobachteten wir eine aufgepfropfte E ulcero polyposa mit positivem Bakterienbefund Wir mussen auch hier auf Abschn B II 1 S 84 C VI 3 S 208 verweisen Schon aus unserer bis ... ne solche bakterielle Infektion bei dieser ... undarer Natur sein kann Nur eine im ... auftretende zusatzliche Bakteriamie kann nach Aufbruch eines fibrinosen Insudates uber die Klappenoberflache oder nach Bildung einer Fibrinwarze zur Keimbesiedlung an dieser Stelle fuhren

In diesem Zusammenhang mochten wir noch folgende Beobachtungen anfuhren nach LAWS und LEVINE (1933) wurde bei 148 Fallen von rheumatischer *Herzerkrankung in 43 Fallen = 29% als Todesursache eine bakterielle E* festgestellt nach DOCK (1946) starben von Tragern rheumatischer Herzklappenveranderungen 20—30% an E lenta

5 Anatomische Bedeutung

In dem komplexen biologischen Geschehen rheumatischer Erkrankung uberhaupt wie einer solchen der Herzklappen steht und fallt die anatomische Bedeutung mit einer moglichst eingehenden morphologischen Analyse Nach den ...

Untersuchungen von den Amerikanern CLA... (1936/37) und seinen Mitarbeitern vorgelegt Die Kenntnis dieser Befunde ist darum von ausschlaggebender Bedeutung

... 80 Fallen ... 8 Falle ... e Cla... ... matory ... (S 71)

Some small vegetations consist chiefly of ... It ... found deep within the sub stance of the leaflet apart from vegetat... It seems ... a coagulated exudate and not a product of tissue disintegration ... the ... through the endothelium platelets may accumulate upon it ... distinguished from this ... (00) — K... (1927) beobachtete bei seinen ... ordentlich ähneln, nur in ... feinkr... nach VAN GIESON gelb bis ... Zellwu... und Klappenverdickung waren ... die ... im Klappengewebe gehen nach Grad und Art weit über d... hinaus, was ... erforderlich ist, und konnen nicht anders denn als produkti... Entzundu... Daß auch der ex

uncharakteristisch entzundliche Infiltrat ... aus ...

nuc

vul

ver

Lyr

gesc

weiter in der ... mble gelöi e ... von TALA ... die klinische ... mische Ent

von throm ... andlung des ... hmen sind ... rugschluß ... Bild beherr ... der S ... hä

unspezifisch wie als Immunitätsreaktion aufgefaßt . Das Auftreten der ...

E. lenta bei der E v l Keine Warzennekrose, sondern Verhärtung Später schränkt er den

Karditis bezeichnet wird, was ganz und gar nicht der Fall ist (S 11) Unter Bezug auf LIEBER

collagen formation ‘.
Schließungslinie auftreten und spätere Warzchen an den
der Klappen verschobenen und neugebildeten Schließungslinien that anatomical an
of the valve determ ne the site of formation of

E. konnen wir
Feststellung

Rheumatismus Nach ihrer Feststellung ist die sog commissural agglutination the most conspicuous gross lesions bei E v r Ihre in 6 Gruppen eingeteilten Fälle zeigen mikroskopisch Zunahme der Capillaren perivasculäre Infiltrate Vernarbung und bei längerer Erkrankung auch muskelhaltige Gefäße Uns erscheinen jedoch weder Abbildungen noch Beschreibung beweiskräftig für das Vorliegen sicherer rheumatischer Entzündung — CLAWSON (1940) bringt eine Analyse von 796 Fällen Er vertritt im Gegensatz zu seinen früheren Arbeiten mit BELL (s dort) daß die Infekt on der Herzklappe sowohl vom Blutstrom wie von den Kranzgefäßen aus erfolgt daß die Entzündung primär proliferativen Charakter zeigt außerdem eine hyaline Substanz vorkommt — HALL und ANDERSON (1943) weisen auf die Schwächen der makroskop schen Herzklappendiagnostik hin Sie fanden mikroskopisch in über 90% rheumatische Narben in Herzen die makroskopisch als nicht rheumatisch angesprochen werden mußten und bei denen auch anamnestisch kein Anhalt für Rheuma bestand — Die Untersuchungen von KOLETSKY (1946) an 150 Herzen über die Vascularisation der Segelklappen „ as a stigma of rheumatic heart disease haben wir in Abschn A, III 5 (S 45) schon referiert — Im amerikanischen Schrifttum finden sich zahlreiche statistische und anatomische Angaben über rheumatische Herzklappenentzündung im Alter (CLAWSON COHN und LINGG 1943 ROSENTHAL und FEIGIN 194? EGGLESTON 194 BAKER und MUSGRAVE 1947, KAUFMAN und POLLAKOFF 1950 SPRAGUE und CARMICHAEL 1950) SPRAGUE und CARMICHAEL (1950) berichten über nicht weniger als 1075 Sektionsergebnisse von Kranken über 50 Jahre Auffallend war der geringe Prozentsatz von Fällen mit sicherer oder klassischer rheumatischer Anamnese oder rheumatischer Erkrankung in der Jugend Als makroskopische Kriterien galten Verkürzung Verdickung und Verwachsung von Sehnenfäden Klappenvascularisation und Einrollen des Klappenrandes Verwachsung der Aortenklappencommissuren Fleckung des Vorhofendokards links eventuell typische Warzchen und ASCHOFFsche Knötchen im Myokard Die Gruppe mit sicheren anatomischen Rheumanarben ergab 19 59%, die mit wahrscheinlichen Anzeichen 16 18% der Fälle so daß im ganzen 35 77% der Sektionsfälle mit Anzeichen einer rheumatischen Herzerkrankung vorlagen — Im Schrifttum der neueren Zeit finden sich wenige Einzelangaben über das Vorkommen rheumatischer Herz oder Herzklappenerkrankung im *hohen* Alter Obduktionsbefunde von Kranken zwischen 70 bis 80 Jahren haben CABOT 1926 (3 Fälle) DE GRAFF und LINGG 1935 (6 Fälle) WHITE und BLAND 1941 (3 Fälle) KAUFMAN und POLLAKOFF 1950 (11 Fälle) mitgeteilt Allerdings scheinen die Autoren E v simplex und E v rheumatica beim Rezidiv nicht unterschieden zu haben

Dieser Auszug der Befunde und Ergebnisse verdeutlicht die großen Unterschiede der Beobachtungen wie die nicht minder großen Unstimmigkeiten in der Deutung der Pathogenese der E v r auf die wir oben schon hinwiesen (S 23) Wir möchten uns bemühen die kritische Auswertung zu gliedern nach Morphogenese und Bedeutung der verrucae sowie Morphogenese und Ausbreitung der E v r

1 Morphogenese und Bedeutung der verrucae bei der E v r So alt Beobachtung und charakterisierende Namengebung der rheumatischen Endokarditis als einer mit Warzenbildung einhergehenden Herzklappenerkrankung sind solange ist der Entstehungsmodus dieser Warzen unklar geblieben oder falsch beurteilt worden Die reinliche Trennung von Gewebswarze und Abscheidungsthrombus in morphogenetischer zeitlicher und begrifflicher Beziehung unterblieb wie wir oben ausführten (S 23) Sie unterblieb obwohl schon die klassischen Beschreibungen von KÖNIGER (1903) und die Handbuchdarstellung von RIBBERT (1924) die *innergeweblichen* Abscheidungen und Änderungen der Grundsubstanz eingehend schilderten Schon 1926 haben CLAWSON BELL und HARTZELL klar herausgestellt und vorzüglich abgebildet daß ein exsudativer Prozeß mit serösem und später koaguliertem Exsudat in der Klappensubstanz vorliegt und erst sekundär sich zur Klappenoberfläche hin entwickelt Ebenso erkannte TALALAJEW schon 1929 klar als erstes Stadium *exsudative* Veränderungen im Gewebe mit Verquellung Später wurden die als Nekrose Fibrin Fibrinoid Hyalin eosinophile degeneration an der Klappenoberfläche beschriebenen Bezirke allein in den Vordergrund gerückt und unter ihrer bevorzugten Bewertung diese älteren Befunde und Ergebnisse vergessen Es waren dann KLINGE (1931—1933) und seine Schule die auch für diese sekundären Veränderungen einmal die Bezeichnung Verquellung

benutzten und ... bezirken
sprechen Zum ... als erste
in das akute S ... Wander
zellen ... sowie einer Wucherung der ortsansassigen Gewebszellen (KLINGE S 48) KLINGE erkennt im akuten Stadium weiterhin das Vorkommen von Gewebswarzen und Thrombuswarzen an (S 347) Starker bei dem Gefaßrheumatismus betont und begrundet er die wechselnden Übergange der Entwicklungsstadien starker bei dem Klappenrheumatismus die Unmoglichkeit eine scharfe Grenze zwischen den einzelnen Formen der E zu ziehen Auf Grund unserer eigenen Untersuchungen erscheint es *uns* geboten

1 die Stadiengrenzen wieder aufzurichten

2 die Thrombuswarze nicht nur aus dem akuten Stadium sondern aus dem Formenkreis der E v r ganz zu streichen und

3 durch Vergleich mit anderen E Formen nach der Bedeutung der Gewebswarzen in der Morphogenese der E v r zu fragen

Wir glauben uber ausreichende histologische Belege und Schrifttum zu verfugen daß bei der E v r im *1 Warzenstadium* eine serose Entzundung gleicher Art vorliegt wie wir sie als E serosa angeboren in den ersten Lebensmonaten und jahren angetroffen und beschrieben haben ohne daß hierbei anamnestische klinische oder anatomische Beziehungen zum Rheumatismus erkennbar waren Wir konnen weiter durch eigene histologische Befunde wie Schrifttumsnachweise (S 140) aufzeigen daß im *2 Warzenstadium* eine fibrinose Entzundung gleicher Morphologie auftritt wie sie als E verrucosa simplex von uns gekennzeichnet wurde wie wir sie auch spater bei der E granulomatosa polyposa antreffen werden Nach unserer Anschauung sind demnach 1 und 2 Warzenstadium zwar dem akuten exsudativen Stadium nach TALALAJEW zuzurechnen aber vielleicht besser als akutes *insudatives* Stadium zu bezeichnen Wohl sind diese 2 Warzenstadien als charakteristisch fur rheumatische E *nicht aber* als spezifisch anzuerkennen Denn das 1 Warzenstadium finden wir auch bei zahlreichen Kleinstkindern und Jugendlichen das 2 Warzenstadium im Gefolge zehrender Krankheiten bei alten Leuten Folglich sind Warzenstadium 1 und 2 serose und fibrinose Entzundung = Endocarditis serosa et fibrinosa nur *akute Durchgangsstadien* der rheumatischen Erkrankung und der E v r und die e noch nicht selbst *Erst das Hinzukommen des proliferativen Stadiums gestattet die Diagnose und entscheidet das Vorliegen einer rheumatischen E* Unser Ergebnis ist also daß erst diese morphologische Symptomentrias als Beweis einer E v r gelten kann Dies hat die rheumatische Entzundung gemein mit allen ubrigen Granulomatosen

2 Morphogenese und Ausbreitung der E v r Wenn nach unseren Befunden die serose und die fibrinose Warze als unspezifische Vorstadien der fur den rheumatischen Gewebsschaden (KLINGE) spezifischen Histiocytenwucherung zu gelten haben dann beginnt die eigentliche Morphogenese der rheumatischen Entzundung erst mit dieser Zellreaktion Dann zwingt die von uns als wichtig erachtete Grenzziehung zwischen den Stadien zur Annahme eines zusatzlichen Reizfaktors der bei der E v r fur das Auftreten der Histiocytenwucherung verantwortlich zu machen ist und der in Gegensatz hierzu bei der E serosa und E verrucosa simplex fehlt Bis zum Stadium proliferativum konnen die auslosenden Faktoren gleicher Art sein Erst dieses Stadium stellt den Wendepunkt dar leitet ein und unterhalt Histiocytenwucherungen die — wie KIRSCHNER (1927) hervorhebt — vielausgedehnter sind als fur die Organisation einer Warze erforderlich ware Sie konnen darum nicht als einfache Organisationserscheinungen gelten Trotzdem sind sie uberwiegend gebunden an das flachenhafte serose oder fibrinose Insu lat

in dem der obengenannte zusatzliche Reizfaktor zu suchen ist Bezuglich dieser Lokalisation der wuchernden Histiocyten herrscht im Schrifttum Übereinstimmung Wir sehen darin einen Hinweis, daß die auslosenden Ursachen denselben Insudatweg nehmen wie die der serosen und fibrinosen Entzundung Danach bildet die angefuhrte morphologische Symptomentrias auch eine morphogenetische Einheit

Diese aus unseren morphologischen Befunden sich ergebende Auffassung von der Morphogenese der E v r steht in Widerspruch zu den Befunden und Anschauungen des amerikanischen Schrifttums CLAWSON und BELL (1926), KUGEL und EPSTEIN (1928), *GROSS und FRIEDBERG (1937), DABBÉ und ALBOT (1929)* schildern samtlich als Primarstadium eine *diffuse Valvulitis* mit Infiltraten aus Lymphocyten und Plasmazellen, seltener Granulocyten Sie beobachteten ferner, daß die cellulare E

nulus) und von hier

Sie betonen ferner,

mehrerer Klappen g

auch vermehrte Capillarisation der Klappenringe beschrieben, die die Anfange

Nach dieser Darstellung schreitet

Entzundung zur Klappenoberflache

— sekundär die Warzchen

eren eigenen Befunden, sondern zu allen des deutschen Schrifttums zu erklaren? Zunachst mochten wir auf das eben schon angefuhrte, uns wichtig erscheinende Ergebnis unseres Literaturstudiums hinweisen, daß die Morphogenese der E v r „bis heute und wohl auch zukunftig in ihrem Initialstadium ausschließlich am akuten *Rezidiv* studiert wurde und werden kann" (S 131) Auch die fruhesten Stadien einer E v r, die die amerikanischen Autoren untersuchten, *zeigten nach ihrer Befundwiedergabe* Klappenvascularisation mit dickwandigen Gefaßen so bei CLAWSON, BELL und HARTZELL, bei GROSS und FRIEDBERG Nach unseren Beobachtungen ist eine vascularisierte Herzklappe niemals ein „fruhes" Stadium einer Klappenentzundung

Vorgang

unserer

sondern auch die von uns nie beobachtete diffuse Valvulitis Ferner mussen wir unserem Einwand, daß die amerikanischen Forscher keine Primarstadien untersuchten sondern Rezidive, selbst entgegenhalten, daß auch die deutschen Autoren nur Rezidive untersuchen konnten! Hier kann nur personlicher Vergleich der histologischen Befunde und spatere vergleichende Forschung eine Klarung bringen, ob Fehldiagnosen oder geographische oder zeitbedingte Unterschiede vorliegen

Unser Literaturergebnis daß dem Pathologen und vor allem Histologen ein wirkliches „Primarstadium" rheumatischer Herzklappenentzundung immer ent

sucher die Grenze zwischen den einzelnen E-Formen fallen lassen und nur von Grad und Intensitatsunterschieden sprechen Wir glauben, daß der weiteren Forschung gerade bei der E v r durch solche Grenzverwischung nicht gedient ist

Wir haben oben (S 143) der Einteilung von TALALAJEW (1927) beigepflichtet,

oder eine Art von Granulationsgewebe vorgefunden, ebensowenig ASCHOFFsche

Knötchen. Ob auch dies geographisch oder zeitbedingt ist, müssen wir offen lassen. Wir können heute dieses zweite Stadium der Histiocytenvermehrung ebenso wie TALALAJEW (1927) nur als „proliferatives Stadium" bezeichnen. Wie oben schon angedeutet, verlegen wir die Klappenvascularisation zeitlich in dieses Stadium. In Abschn. A, III, 5 (S. 44) haben wir auf die regelmäßige Zugehörigkeit solcher Herzklappengefäße bei der E. v. r. und ihre dadurch bedingte differentialdiagnostische Bedeutung hingewiesen. Dabei entscheidet nicht der makroskopische Befund, sondern nur die mikroskopische Untersuchung über das Vorhandensein von Blutgefäßen!

Die anatomische Bedeutung der *Verwachsung der Aortencommissuren* hat uns lange Zeit große differentialdiagnostische Schwierigkeiten gemacht aus folgenden Gründen: 1. Ihre Häufigkeit ist so groß, ja, das Vorkommen ab Mitte der 20er Jahre fast die Regel, daß es eine Ausnahme bedeutet, wenn man im mittleren Lebensalter nicht wenigstens an einer Aortenklappe solche Brückenbildung zur benachbarten Taschenklappe registrieren muß. Folgen wir der Darstellung und Auffassung von GROSS und SILVERMANN (1937), dann sind alle solche Commissurenverwachsungen Zeichen einer abgelaufenen E. v. r.! Dann hat in Deutschland fast jede Aortenklappe eine rheumatische E. durchgemacht. — 2. Als initiale oder frische Veränderungen haben *wir* bei der mikroskopischen Untersuchung von 52 Aortencommissuren ausschließlich Ödem und seröse Entzündung des Subendothels oder der fibrösen Grundschicht und nie die Zeichen einer E. v. r. gefunden, und dies vorwiegend bei Jugendlichen unter 20 Jahren. Ob auch hierbei geographische Unterschiede vorliegen, können wir nicht beurteilen. Als alte Narbenstadien solcher Verwachsungen beobachten wir in einem Teil der Fälle Zerstörung der Elastica und Gefäße, also Befunde, die durchaus einer rheumatischen Klappennarbe entsprechen. — 3. Aus Häufigkeit und mikroskopischen Befunden wagen wir eine endgültige Entscheidung nicht zu treffen und nehmen vorläufig an, daß die Verwachsung der Aortencommissuren sowohl durch eine E. serosa allein wie durch eine E. v. r. zustande kommen kann.

Dieselbe Bedeutung erkennen wir den *Sehnenfadenverwachsungen* zu. Auch hier — und beim stetigen Fehlen von Gefäßen in weit höherem Prozentsatz — ist uns der Nachweis ihrer rheumatischen Genese weder früher (1934) noch jetzt gelungen. Für E. v. r. charakteristische Befunde haben wir nur bei floridem Rheumarezidiv und *nur* klappennahe als in continuo übergreifende rheumatische Entzündung angetroffen. Bei der ungewöhnlich großen Häufigkeit solcher Verwachsungen nehmen wir hier mit größerer differentialdiagnostischer Sicherheit als bei den Aortencommissurenverwachsungen an, daß ihre rheumatische Entstehung nur in den Fällen gerechtfertigt erscheint, in denen die zugehörige Segelklappe gleichzeitig sichere rheumatische Narben erkennen läßt.

6. Hauptkrankheit oder Begleiterkrankung.

Für Kliniker wie Pathologen gleich wichtig ist die Kenntnis, daß sogar am Sektionstisch nur etwa die Hälfte der Fälle von E. v. r. als Hauptkrankheit gelten kann. Als Beleg bringen wir einige Zahlen unseres Materials. Nach dem makroskopischen Sektionsbefund konnten von 60 Fällen einer E. v. r. folgende als Hauptkrankheit gelten: unter 5 akuten Fällen 4, unter 47 rezidivierenden Fällen 30, unter 9 abgelaufenen Fällen 3, das sind zusammen 37 Fälle. Von den 23 Fällen, bei denen die E. v. r. nur als Begleiterkrankung angesprochen werden konnte, wurde als Hauptkrankheit eingesetzt: 7mal Geschwülste, 9mal Gefäß- und Nierenerkrankung, 3mal Lungenerkrankung usw. Nicht weniger als 14 dieser Fälle gehören zur Gruppe der chronisch rezidivierenden E. v. r. Daraus geht hervor, daß

sich sowohl eine Kombination so heterogener Erkrankungen wie auch das Wiederaufflackern einer rheumatischen Entzündung während einer Geschwulstbildung usw. nicht ausschließen. Diese Feststellung erscheint uns für alle kausalgenetischen Erwägungen beim Rheumatismus von Bedeutung.

7. Mitbeteiligung anderer Organe

Es kann hier nicht unsere Aufgabe sein, die Generalisierung des Rheumatismus oder die Beteiligung der Herzklappen bei den verschiedenen Erscheinungsformen (polyarthritischer, visceraler und peripherer Typ) zu besprechen. Wir verweisen hierzu auf die verschiedenen monographischen Darstellungen von ASCHOFF (1934), GRAEFF (1936), KLINGE (1933), SWIFT (1944), COBURN (1931). Wir beschränken uns hier auf das Herz: Herzmuskel, Herzhäute und Kranzgefäße. Die Frage, ob und in welchem Ausmaß sowie in welcher zeitlichen Beziehung eine E. v. r. mit einer *Myocarditis rheumatica* gemeinsam auftritt oder umgekehrt, ist anscheinend noch wenig gestellt und untersucht und noch seltener beantwortet worden.

DENZER (1924) und KLINGE (1933) teilen je einen Erkrankungsfall bei 2- und $3^1/_2$jährigen Kindern mit E. v. r. ohne ASCHOFFsche Knötchen im Myokard mit. KLINGE hebt das als „Besonderheit für das Kleinkind" hervor, da gerade dieses Alter den visceralen Typ bevorzugt (S. 224). Nach KLINGEs Darstellung (KLINGE S. 421 f.) sind bei hochfieberhaftem Gelenkrheumatismus in den ersten Wochen im Herzmuskel nur „rheumatische Frühinfiltrate" und erst ab vierter Woche typische „Zellknötchen" zu erwarten. Weitere Angaben über zeitliches Zusammentreffen von E. und Myocarditis rheumatica haben wir bei KLINGE nicht gefunden. — Wichtig erscheint uns, daß TALALAJEW (1929) einen myokardialen Typ beschreibt *ohne* Klappenveränderungen. — Dagegen beobachteten LIBMAN (1925) in 32%, CLAWSON und BELL (1926) in 78%, GROSS und FRIEDBERG (1936) und GROSS und FRIED (1937) in 21—30% ihrer Fälle von *aktivem Rezidiv* einer einfachen oder mit subakuter bakterieller E. kombinierter E. v. r. das Vorkommen von rheumatischen Granulomen im Herzmuskel. COBURN (1931) verzeichnet in den Schemata anamnestischer und klinischer Symptomatologie (S. 32) in frühester Kindheit nur Perikarditis, in der späteren Kindheit bei Erwachsenen und im Alter *stets* Herzschmerz *und* Perikarditis. — CLAWSON (1940) beobachtete ASCHOFF-Knötchen im Herzmuskel bei akuter E. v. r. in 67%, bei rezidivierender in 56%, bei rheumatischen Vitien in 10—16%. — Alle diese Angaben betreffen bei allen von uns hier angeführten Untersuchern klassische Fälle von akutem oder aktiv chronischem rheumatic fever — also ein ganz anderes Beobachtungsgut, als wir zu beobachten Gelegenheit hatten. Unter unserem neuen mikroskopisch untersuchten Material von 35 Fällen befanden sich: a) nur 2 Fälle mit klinischen Zeichen einer Pankarditis, b) nur 9 Fälle mit Rheumatismus in der Anamnese mit Vitium, aber ohne klinische Zeichen für Rezidiv. Die c) verbleibenden 24 Fälle waren sämtlich ohne Anamnese oder klinisch rheumatischen Befund oder mit Vitium allein (9 Fälle) und wurden erst bei der makroskopischen oder mikroskopischen Untersuchung entdeckt. Nur die Fälle der Gruppe a) ergaben sämtlich rheumatische Knötchen neben perivasculären Narben im Myokard. In Gruppe b) konnten wir trotz Untersuchung großer Teilstücke nur bei einem Fall spärliche aber eindeutige Myokardknötchen, aber keine Schwielen finden. Dabei enthält diese Gruppe 5 Fälle mit einer Rheumaanamnese von 5, 6, 8, 10 und 25 Jahren! Ferner befinden sich in dieser Gruppe 3 Fälle mit rezidivierender rheumatischer Dreiklappenendokarditis! Von den Fällen der Gruppe c) zeigten nur 3 Fälle rheumatische Narben. Die Kleinheit dieses Materials ist uns bewußt. Es eignet sich nicht für allgemeine Schlüsse. Es bleibt trotz dieser Einschränkung aber

Knötchen. Ob auch dies geographisch oder zeitbedingt ist, müssen wir offen lassen. Wir können heute dieses zweite Stadium der Histiocytenvermehrung ebenso wie TALALAJEW (1927) nur als proliferatives Stadium bezeichnen. Wie oben schon angedeutet, verlegen wir die Klappenvascularisation zeitlich in dieses Stadium. In Abschn. A III 5 (S. 44) haben wir auf die regelmäßige Zugehörigkeit solcher Herzklappengefäße bei der E. v. r. und ihre dadurch bedingte differentialdiagnostische Bedeutung hingewiesen. Dabei entscheidet nicht der makroskopische Befund, sondern nur die mikroskopische Untersuchung über das Vorhandensein von Blutgefäßen!

Die anatomische Bedeutung der *Verwachsung der Aortencommissuren* hat uns lange Zeit große differentialdiagnostische Schwierigkeiten gemacht aus folgenden Gründen: 1. Ihre Häufigkeit ist so groß, ja das Vorkommen ab Mitte der 20er Jahre fast die Regel, daß es eine Ausnahme bedeutet, wenn man im mittleren Lebensalter nicht wenigstens an einer Aortenklappe solche Brückenbildung zur benachbarten Taschenklappe registrieren muß. Folgen wir der Darstellung und Auffassung von GROSS und SILVERMANN (1937), dann sind alle solche Commissurenverwachsungen Zeichen einer abgelaufenen E. v. r.! Dann hat in Deutschland fast jede Aortenklappe eine rheumatische E. durchgemacht. — 2. Als initiale oder frische Veränderungen haben *wir* bei der mikroskopischen Untersuchung von 32 Aortencommissuren ausschließlich Ödem und seröse Entzündung des Subendothels oder der fibrösen Grundschicht und nie die Zeichen einer E. v. r. gefunden, und dies vorwiegend bei Jugendlichen unter 20 Jahren. Ob auch hierbei geographische Unterschiede vorliegen, können wir nicht beurteilen. Als alte Narbenstadien solcher Verwachsungen beobachten wir in einem Teil der Fälle Zerstörung der Elastica und Gefäße, also Befunde, die durchaus einer rheumatischen Klappennarbe entsprechen. — 3. Aus Häufigkeit und mikroskopischen Befunden wagen wir eine endgültige Entscheidung nicht zu treffen und nehmen vorläufig an, daß die Verwachsung der Aortencommissuren sowohl durch eine E. serosa allein wie durch eine E. v. r. zustande kommen kann.

Dieselbe Bedeutung erkennen wir den *Sehnenfadenverwachsungen* zu. Auch hier — und beim stetigen Fehlen von Gefäßen in weit höherem Prozentsatz — ist uns der Nachweis ihrer rheumatischen Genese weder früher (1934) noch jetzt gelungen. Für E. v. r. charakteristische Befunde haben wir nur bei floridem Rheumarezidiv und *nur* klappennahe als in continuo übergreifende *rheumatische* Entzündung angetroffen. Bei der ungewöhnlich großen Häufigkeit solcher Verwachsungen nehmen wir hier mit größerer differentialdiagnostischer Sicherheit als bei den Aortencommissurenverwachsungen an, daß ihre rheumatische Entstehung nur in den Fällen gerechtfertigt erscheint, in denen die zugehörige Segelklappe gleichzeitig sichere rheumatische Narben erkennen läßt.

6. Hauptkrankheit oder Begleiterkrankung

Für Kliniker wie Pathologen gleich wichtig ist die Kenntnis, daß sogar am Sektionstisch nur etwa die Hälfte der Fälle von E. v. r. als Hauptkrank[illegible] n kann. Als Beleg bringen wir einige Zahlen unseres M[illegible] skopischen Sektionsbefund konnte[illegible] krankheit gelten, unter 5 akuten [illegible] aúen 30 unter 9 abgelaufenen Fällen 3 da[illegible] Fälle. Von den 23 Fällen, bei denen die E. v. r. nur als Beg[illegible]erkrankung angesprochen werden konnte, wurde als Hauptkrankheit eingesetzt: 7mal Geschwülste, 9mal Gefäß- und Nierenerkrankung, 3mal Lungenerkrankung usw. Nicht weniger als 14 dieser Fälle gehören zur Gruppe der chronisch rezidivieren len E. v. r. Daraus geht hervor, daß

Sie waren stets frei von akuten, chronischen oder narbigen Veränderungen rheumatischer Genese

Embolien bei E v r führten wir oben (S 139) an

8. Klinische Bedeutung

Wenn schon der pathologische Anatom Schwierigkeiten hat bei der makroskopischen *Diagnose* einer rheumatischen Herzklappennarbe bei der makroskopischen Differentialdiagnose der beiden Erscheinungsformen der E fibrinosa und der Abgrenzung einer E serosa von einer E verrucosa rheumatica um wieviel schwieriger [illegible] um
nur bei florider rhe[illegible]
klinischem und ana[illegible]
geringgradigen *rhe*[illegible]
narben der Klinik en[illegible]
blick über *die Häufig*[illegible]
und der Pathologe nur dann, wenn er laufend und ausreichend mikroskopisch Klappenuntersuchungen vornimmt Dem Kliniker wird auch die Mehrzahl der Fälle entgehen, bei denen eine andere Hauptkrankheit als ein Rheumatismus im Vordergrund steht (s S 146) Auch die anamnestischen Bemühungen der Klinik versagen hier völlig wie wir immer wieder im Sektionssaal feststellen können Kliniker und Pathologe müssen auf Grund unserer laufenden Untersuchungen darum zukünftig bedenken, daß geringfügige auch rezidivierende rheumatische [illegible] viel häufiger sind als bisher zum Gemeingut ärztlichen Wissens gehört [illegible] 5 akuten Fällen einer E v r unseres Materials blieben klinisch 2 Fälle unerkannt von 47 rezidivierenden Fällen waren 18 klinisch nicht und 26 nur als altes Vitium erkannt von 9 abgelaufenen Fällen waren 8 klinisch unerkannt 1 Fall als Vitium erkannt

Bei dieser Sachlage ist es bedauerlich welche Vorstellungen und Irrtümer sich in das klinische S[illegible]

So spricht [illegible]
selten embolisch[illegible]
der auch ihm no[illegible]
In seiner Einleit[illegible]
Ausheilung und [illegible]
In der ausgezeich[illegible]
E v r nicht unte[illegible]
[illegible] autoptisch [illegible]
rheumatismus in [illegible]
stellung von Ascr[illegible]
Übergang einer E[illegible]
E verrucosa sim[illegible]
dieser Gruppe bi[illegible]

Als wichtigste Korrektur dieser klinischen Darstellung erlauben wir uns den Hinweis, daß embolische Verschleppung von Klappenmaterial nicht zum Bild der E v r gehört und nur bei sekundärer Bakterienbesiedlung eintritt (s S 17[illegible]), daß die E v r klinische Erscheinungen machen kann im Gegensatz zur E verrucosa simplex daß aber die Mehrzahl der ohne Pankarditis einhergehenden rheumatischen E anamnestisch und klinisch stumm ist

Bezüglich weiterer Folgerungen für den Kliniker verweisen wir auf die Darstellung unserer Gesamtauffassung des Rheumatismus in Abschn F (S 27[illegible])

III. Endocarditis chronica fibrosa (E. chr.).

1. Vorkommen und Häufigkeit.

In Gegensatz zur akuten E v r und E [illegible] narbenden Herzklappenerkrankungen wenig Interesse [illegible]

[illegible]

charakteristisch fur unsere eigenen früheren (BOHMIG und KRUCKEBERG 193
jetzigen Beobachtungen und besagt, daß diese von uns (!) in Deutschland
tomisch gefundenen Rezidive einer E v r *ohne* Mitbeteiligung des Myokards
meist ohne klinische Erscheinungen verlaufen Wir verweisen hierzu auch
unsere fruheren Bemerkungen zur gleichen Frage (BOHMIG 9 S 420, 12, S 6

Zur Mitbeteiligung des *Perikards* ergab unser Material nur einmal eine rhe
matische Entzundung keinmal rheumatische Narben oder perikardiale Verwac
sungen Auch dies erscheint uns auffallend
Angaben von COBURN Dagegen fanden wir in
stens flachenhafte, oft erst mikroskopisch
Wandendokards im linken Ventrikel Diese
Fasern ohne Kernvermehrung, ohne Histiocyten Es bestand also ein gewisser
Grad von Endokardfibrose, die meist starker in den Vertiefungen zwischen den
Trabekelmuskeln als auf deren Hohe ausgepragt war — Hier mussen wir das
Vorhofendokard anfuhren, das nach der Untersuchung von STEWART und BRANCH
(1924) MACCALLUM (1924 1925) und VON GLAHN (1926) in dem amerikanischen

konnen Histologisch finden sich nach VON GLAHN (S 6) „a band of hyalin ma
terial direkt unter dem Endothel oder in der elastisch fibrosen Schicht, Fibrin
mit „verruca like vegetations' (S 7) und Histiocyten — also alle morphologischen
rockelt oder
Ödem und
Jahren nur
Mitral
itis Da

Mitralis eine
1936) Wir ha
20 Falle neu r
nicht doch al
Wandendokard
Übereinstimmung der Lokalisation an der Vorhofhinterwand und die Histologie
Wir finden im Gegensatz zur rheumatischen Wandendokarditis die Riffelung
nicht in kontinuierlichem Zusammenhang mit dem hinteren Mitralsegel sondern
getrennt durch unverandertes Wandendokard in wechselndem und oft großem
Abstand oberhalb davon (BOHMIG 5 Abb 2—5) Eine „ubergreifende' Ent
zundung kann danach nicht vorgelegen haben Dagegen ahnelt der histo

und insoweit unabhangig von einer Mitralendokarditis zugrunde gelegen hat

wandstücken unter Mitnahme von
Langs und Querschnitte von Ästen der Coronararterien zur Beobachtung vor

Sie waren stets frei von akuten chroni hen oder n ul n Veranderungen rheumatischer Genese.

Embolien bei E v r fuhrten hen (S 139) u

8. Klinische Bedeutung

Wenn schon der patholog n Ana Schwier t i t bei der makroskopischen Diagnose einer rhe n ti Herzklap n ite bei der makroskopischen Differentialdiagnose d t le i Erscheinu a der E fibrinosa und der Abgrenzung einer E s n ner E ver ll umatica — um wieviel schwieriger ist die klinisch Dia So ist e lt v wunderlich daß nur bei florider rheumatischer E l Übereinstim n besteht zwischen klinischem und anatomischem Bef und daß die weit u w ende Mehrzahl der geringgradigen rheumatischen Klappeneezidive und rheumatischen Klappennarben der Klinik entgeht Der Kl niker wi l darum nie e nen verwertbaren Überblick uber die Haufigkeit rheumatis le Herzklappenbeteiligung gewinnen konnen und der Pathologe nur dann, wen er laufend und ausreichend mikroskopische Klappenuntersuchungen vornimmt Dem Kliniker wird auch die Mehrzahl der Falle entgehen, bei denen eine andere Hauptkrankheit als ein Rheumarezidiv im Vordergrund steht (s S 146)

versagen hier vollig, wie wir i

Kliniker und Pathologe mussen u

die E ... arditis einhergehenden rheuma

simple ...

tische

Bezüglich weiterer Folgerungen fur den Kliniker verweisen wir auf die Darstellung unserer Gesamtauffassung des Rheumatismus in Abschn F (S 277)

III. Endocarditis chronica fibrosa (E. chr.).

... Häufigkeit.

In ... pora ist den chronischen und vernarben ... Interesse entgegengebracht worden.

matische Entzündung
sungen Auch dies ersc
Angaben von COBURN
stens *flächenhafte* oft
Wandendokards im linken Ventrikel Dieses zeigte stark vermehrte kollagene Fasern ohne Kernvermehrung ohne Histiocyten Es bestand also ein gewisser Grad von Endokardfibrose die meist stärker in den Vertiefungen zwischen den Trabekelmuskeln als auf deren Höhe ausgeprägt war — Hier müssen wir das *Vorhofendokard* anführen das nach der Untersuchung von STEWART und BRANCH (1924) MACCALLUM (1924
Schrifttum solche Bedeutu
sein soll Makroskopisch
Furchen mit opaken oder
können Histologisch finden sich nach VON GLAHN (S 6) a band of hyalin material direkt unter dem Endothel oder in der elastisch fibrösen Schicht Fibrin
—hologischen
rockelt oder
Ödem und
Jahren nur
zweimal eine so beschaffene Wandendokarditis übergreifend vom hinteren Mitralsegel beobachtet bei Fällen mit klassischem Rheumatismus und Pankarditis Dagegen h
Mitralis
1936)
20 Fälle neu mikroskopisch untersucht zur Frage ob diese Endokardrittelung nicht doch als das Narbenstadium der oben gekennzeichneten rheumatischen Wandendokarditis anzusprechen sei Für diese Annahme spricht die teilweise Übereinstimmung der Lokalisation an der Vorhofhinterwand und die Histologie Wir finden im Gegensatz zur rheumatischen Wandendokarditis die Riffelung
zündung kann danach nicht vorgelegen haben Dagegen ähnelt der Histo

tische oder eine rheumatische Wandendokarditis dann aber ortlich
nd insoweit unabhängig von einer Mitralendokarditis zugrunde gelegen hat
proliferative

n von E
Aber bei der
em) Muskel
ts zahlreiche
achtung vor

Sie waren stets frei von akuten ch r nischen k r rbigen Veranderu gen rheumatischer Genese

Embolien bei E v r führten v en (S 13 a ı

8 Klini che Bedeutung

Wenn schon der pathologis h Anatom Sch igkeiten hat bei der makroskopischen Diagnose einer rheumatischen Herzklappennarbe bei der makroskopischen Differentialdiagnose der beiden Erscheinungsformen der E fibrinosa und der Abgrenzung einer E ser sa von einer E verrucosa rheumatica — um wieviel schwieriger ist die klinische Diagnose So ist es nicht verwunderlich daß nur bei florider rheumatischer Pankarditis Übereinstimmung besteht zwischen klinischem und anatomischem Befund daß die weit überwiegende Mehrzahl der geringgradigen rheumatischen Klappenrezidive und rheumatischen Klappennarben der Klinik entgeht Der Kliniker wird darum nie einen verwertbaren Über

Falle entgehen bei denen eine andere Hauptkrankheit als ein Rheumarezidiv im Vordergrund steht (s S 146) Auch die anamnestischen Bemuhungen der Klinik versagen hier vollig wie wir immer wieder im Sektionssaal feststellen konnen Kliniker und Pathologe mussen auf Grund unserer laufenden Untersuchungen

III. Endocarditis chronica fibrosa (E. chr.).

1 Vorkommen und Häufigkeit

In Gegensatz zur akuten E v r und E polyposa ist den chronischen und verarbenden Herzklappenerkrankungen wenig Interesse entgegengebracht worden

charakteristisch fur
jetzigen Beobachtu
tomisch gefundenen
meist ohne klinische Erscheinungen verlaufen Wir verweisen hierzu auch auf unsere fruheren Bemerkungen zur gleichen Frage (BOHMIG 9 S 420 12 S 684)

Zur Mitbeteiligung des *Perikards* ergab unser Material nur einmal eine rheumatische Entzundung keinmal rheumatische Narben oder perikardiale Verwachsungen Auch dies erscheint uns auffallend und e n Gegens tz h g nder
Angaben von COBURN Dagegen fanden wir in
stens flachenhafte oft erst mikroskopisch
Wandendokards im linken Ventrikel Dieses zeigte stark vermehrte kollagene Fasern ohne Kernvermehrung ohne Histiocyten Es bestand also ein gewisser Grad von Endokardfibrose die meist starker in den Vertiefungen zwischen den Trabekelmuskeln als auf deren Hohe ausgepragt war — Hier mussen wir das *Vorhofendokard* anfuhren das nach der Untersuchung von STEWART und BRANCH (1924) MACCALLUM (1924 1925) und VON GLAHN (1926) in dem amerikanischen Schrifttum solche Bedeutung erlangte und in etwa 1/3 der Falle von E v r betroffen sein soll Makroskopisch wurden grat und plaquesartige Verdickungen mit Furchen mit opaken oder transparenten Beeten beschrieben die spater verkalken konnen Histologisch finden sich nach VON GLAHN (S 6) a band of hyalin materıal direkt unter dem Endothel oder in der elastisch fibrosen Schicht Fibrin
hologischen
röckelt oder
Ödem und
Jahren nur
on Mitral

Mitralis eine von uns sog *Riffelung des Vorhofendokards* gefunden (BOHMIG 5 1936) Wir haben dieser Veranderung weiterhin Aufmerksamkeit geschenkt und 20 Falle neu mikroskopisch untersucht zur Frage ob diese Endokardriffelung nicht doch als das Narbenstadium der oben gekennzeichneten rheumatischen Wandendokarditis anzusprechen sei Fur diese Annahme spricht die teilweise
logie
lung
dern
getrennt durch unverandertes Wandendokard in wechselndem und oft großem Abstand oberhalb davon (BOHMIG 5 Abb 2—5) Eine ubergreifende Entzundung kann danach nicht vorgelegen haben Dagegen ahnelt der histo

konnten
en von E v r
Aber bei der
(cm) Muskel
ets zahlreiche
achtung vor

Sie waren stets frei von akuten chronischen oder narbigen Veranderungen rheumatischer Genese

Embolien bei E v r fuhrten wir oben (S 139) an

8 Klinische Bedeutung

Wenn schon der pathologische Anatom Schwierigkeiten hat bei der makroskopischen Diagnose einer rheumat

makro

ibrinosa

— um

So ist es nicht verwunderlich daß

Übereinstimmung besteht zwischen

klinischem und anatomischem Befund daß die weit uberwiegende Mehrzahl der

Klappenuntersuchungen vornimmt Dem Kliniker wird auch die Mehrzahl der

I

E

d

si

auf die Dar

(S 2?7)

III Endocarditis chronica fibrosa (E chr.)

1 Vorkommen und Häufigkeit

Im Gegensatz zur akuten E v r und E polyposa ist den chronischen und vernarbenden Herzklappenerkrankungen wenig Interesse entgegengebracht worden

Von den Klinikern ist hier nur FREY (1936), von den Pathologen sind nur kurze Lehrbuchangaben zu nennen. Das ist aus 3 Gründen verwunderlich und zu bedauern. Erstens stellen diese Klappenfibrosen nach unserer Beobachtung und Erfahrung das Gros aller Klappenveränderungen überhaupt dar neben der E. serosa. Zweitens stellen sie unter Beweis, wie ungemein häufig Klappenentzündungen — wenn auch nicht ganz vollständig — ausheilen können. Und drittens hat die allgemeine Unkenntnis über Vorkommen, Häufigkeit und Bedeutung es mit sich gebracht, daß ganz falsche Vorstellungen sowohl über die Reaktionsfähigkeit der Herzklappen wie über ihre Mitbeteiligung bei Allgemeininfektionen *entstanden. Am stärksten hat sich das auf die Statistik ausgewirkt, die bis heute* diesen Veränderungen nicht Rechnung trägt und darum ein ganz falsches Bild über die Häufigkeit der Herzklappenentzündungen vermittelt. Eine Teilursache hierfür liegt in der Schwierigkeit der Grenzziehung sowohl zum „Normalen" wie zur chronischen E. verrucosa rheumatica — für uns seit Jahren auch zu den älteren ... Differential-

... über die Häufigkeit einer E. chr., und sofern Angaben vorliegen, müssen sie in Zweifel gezogen werden. Allein eine sorgfältige Sektionsdiagnostik kann zukünftig diese Vernachlässigung ausgleichen. Hierbei ist zu berücksichtigen, daß bislang im pathologisch-anatomischen Schrifttum und auch in den Lehrbuchdarstellungen keine Trennung zwischen E. chr. und E. recurrens einerseits, auch keine solche *zwischen E. chr. und Vitium mit Ostiumstenose oder Ostiuminsuffizienz anderer*seits durchgeführt wurde — und anatomisch vielleicht auch nicht durchführbar ist. Das hat dazu geführt, die Existenz einer E. chr. in Frage zu stellen und nur von Klappennarben oder Klappendefekten zu sprechen. Wir werden bei Besprechung der anatomischen Bedeutung hierauf zurückkommen (S. 155).

2. Makroskopischer Befund.

Die E. chr. stellt die größte ... nicht weniger als 118 makroskopisch ... vorliegende Darstellung haben wir ... vorgenommen. Wir bezeichnen als ... die makroskopisch mit offensichtlicher Verdickung und nur geringer Klappenverwachsung, ohne Vascularisation, mit Sehnenfädenverdickung und -verwachsung einhergehen und keine sicheren Anzeichen rheumatischer Erkrankung bieten. Starke Klappenverwachsungen wie ausgesprochene Ostiumstenosen haben wir der chronischen E. verrucosa rheumatica zugerechnet. Frischentzündliche ... oder kleiner Excrescenzen wurden ... Damit ist in kurzen Worten der ... gradueIl von dem Narbenstadium ... *Ausgangsform unterscheidet.* Von allen morphologischen Kriterien ist am charakteristischsten die Verdickung, die ...

platte ist deutlich verdickt, oft ... den Segelklappen sind die einzelnen Segel oft vergrößert und grenzen sich unscharf

gegeneinander ab oder zeigen deutliche schmale Verwa...
des Verhaltens der Sehnenfaden sind die einzelnen Seg...
lich aber doch gut beweglich Die Taschenklappen zeigen ...
sungen der Commissuren auf 2—3 mm ohne nennenswerte ...
diesen Stellen Ihre Schließungsleiste ist deutlich verd...

artige Veranderungen an der Tricuspidalis sind seltener ... Andere ...
wir sie nie gefunden

Die makroskopische Differentialdiagnose ist schwierig ...
von uns als *Endokardreaktion* bezeichneten Klappenverä...
1934) d h den Stadien derselben (Gruppe 1—3 unserer damal...
die — nach unserer damaligen Kenntnis und Anschauung ...

... und leicht haftet ihr das Odium ...
Uns ersch...
haupt erkannt ...
der Pathol...

oder als belanglos abgetan werden

Gleiche differentialdiagnostische Schwierigkeiten im makroskopischen ...
liegen vor bei der Abgrenzung der *E chronica rheumatica* Auf Grund unseres
langjahrigen Bemuhens und unserer heutigen Kenntnis ist auch hier nur eine
gleitende Diagnose moglich In Abanderung unserer fruheren Ansicht ...
lassen sich geringfugige chronische rheumatische E bzw rheumatische Narb...
von nicht rheumatischer Endokardreaktion bzw Quellungssklerose nicht ...
... derungen halten nach unserer Erfahrung
... tenose und Klappenver...
... stand Zu dieser Unter-
scheidung haben uns vergleichende mikroskopische Untersuchungen an erster
Stelle ferner Kontrolle und Vergleich von Anamnese und Klinik gefuhrt Wir
verweisen bezuglich der Klappenvascularisation auf unsere Darlegung in Al...
sehn A III 5 (S 44) und auf unsere Befunde bei der E verrucosa rheumatica
(S 138) Wir haben ferner keine klassische Ostiumstenose der Aorten oder Seg...
klappen erlebt bei der diese fur rheumatische Genese sprechenden morphol...
gischen Kriterien nicht vorgelegen hatten Nur mit Hilfe umfangreicher mikro-
skopischer Untersuchungen wurde diese Erfahrung gewonnen Der makro-
skopische Befund allein reicht fur solche Unterscheidung nicht aus

Auch das *E Rezidiv* bereitet makroskopische Diagnoseschwierigkeiten Und
... mal gelingt es nur — wie wir bei der mikro-

einer E verrucosa simplex von einer ...
E ulcero polyposa nicht unterscheiden Zur Erkennung beginnender Rezidiv...
bedarf es oft der Lupe um kleine Rauhigkeiten matte Beschaffenheit ...
umschriebene glasige Verquellungen oder geschwurige Defekte zu entdecken

Von den Klinikern ist hier nur FREY (1936) von den Pathologen sind nur kurze Lehrbuchangaben zu nennen Das ist aus 3 Gründen verwunderlich und zu
und
se
zun
dungen — wenn auch nicht ganz vollständig — ausheilen können Und drittens hat die allgemeine Unkenntnis über Vorkommen Häufigkeit und Bedeutung es mit sich gebracht daß ganz falsche Vorstellungen sowohl über die Reaktionsfähigkeit der Herzklappen wie über ihre Mitbeteiligung bei Allgemeininfektionen entstanden Am stärksten hat sich das auf die Statistik ausgewirkt die bis heute diesen
die Ha
für lieg
chronis
Stadien der E serosa Eine weitere Schwierigkeit ist oder war in der Differentialdiagnose gegeben zwischen chronischer Entzündung und Degeneration

Dieser Sachlage nach bietet das Schrifttum keinerlei Unterlage über die Häufigkeit einer E chr und sofern Angaben vorliegen müssen sie in Zweifel gezogen werden Allein eine sorgfältige Sektionsdiagnostik kann zukünftig diese Vernachlässigung ausgleichen Hierbei ist zu berücksichtigen daß bislang im pathologisch anatomischen Schrifttum und auch in den Lehrbuchdarstellungen keine Trennung zwischen E chr und E recurrens einerseits auch keine solche zwischen E chr und Vitium mit Ostiumstenose oder Ostiuminsuffizienz andererseits durchgeführt wurde — und anatomisch vielleicht auch nicht durchführbar ist Das hat dazu geführt die Existenz einer E chr in Frage zu stellen und nur von Klappennarben oder Klappendefekten zu sprechen Wir werden bei Besprechung der anatomischen Bedeutung hierauf zurückkommen (S 15?)

2 Makroskopischer Befund

Die E chr stellt die größte Gruppe unseres Materials dar und umfaßt nicht weniger als 118 makroskopisch diagnostizierte Fälle (— 39 3%) Für die vorliegende Darstellung haben wir folgende Unterscheidung und Abgrenzung vorgenommen Wir bezeichnen als E chr nur solche Klappenveränderungen die makroskopisch mit offensichtlicher Verdickung und nur geringer Klappenverwachsung ohne Vascularisation mit Sehnenfadenverdickung und verwachsung einhergehen und keine sicheren Anzeichen rheumatischer Erkrankung bieten Starke Klappenverwachsungen wie ausgesprochene Ostiumstenosen haben wir der chronischen E verrucosa rheumatica zugerechnet Frischentzündliche Veränderungen in Form winziger Geschwüre oder kleiner Excrescenzen wurden als E chronica fibrosa recurrens bezeichnet Damit ist in kurzen Worten der
ll von dem Narbensta hum
sform unterscheidet Von
hsten die Verdickung die
dieser E Form von manchen Forschern die Bezeichnung E fibroplastica (KAUF
k
a
r
s

den Segelklappen mit runden oder ovalen Ausbuchtungen Auch die Klappenplatte ist deutlich verdickt oft verworfen (s BOHMIG 13 Abb 4—6) An den Segelklappen sind die einzelnen Segel oft vergrößert und grenzen sich unscharf

Gradunterschiede dagegen nicht Alle sonstigen Veränderungen ... wie bei der E chr ohne Rezidiv bzw Abschn C II C S 126

Um Wiederholungen zu vermeiden verzichten wir darauf bei ... folgenden Untergruppen 5—7 alle Rezidivbefunde zu wiederholen und führen nur ihre Art in Überschriften auf e) *E chronica fibrosa rheumatica* ... *Re ... F ... rosa* (3) (Abb 73) — f) *E chronica fibrosa rheumatica — Rezidiv E ... cosa simplex* (13) (Abb 74) — g) *E chronica fibrosa rheumatica Rezidiv E ... rucosa rheumatica* (3) (Abb 69 u 75)



Abb ... Zei... und ...

4. Bakteriologischer Befund.

Wie oben bei E verrucosa simplex und E verrucosa rheumatica müssen wir es uns hier leider aus demselben Grund versagen, statistische Angaben anzuführen über die Häufigkeit positiver bakteriologischer Sektionsbefunde bei den 73 bakteriologisch untersuchten Fällen

5. Anatomische Bedeutung.

Keine andere Form der Herzklappenentzündung ist zahlenmäßig so häufig vertreten unter den Beobachtungen im Sektionssaal wie die *E chronica fibrosa recurrens* Keine andere E bereitet makroskopisch und mikroskopisch solche diagnostische Schwierigkeiten und erlaubt in vielen Fällen nur eine „gleitende" Diagnose So ist vorauszusehen, daß unsere Darstellung, Grenzziehung und Einteilung Kritik hervorrufen wird Diese wird vielleicht die von uns herausgestellten ... über gangsform ... das heute selb... E sprechen Denn makroskopisch läßt sich die Natur des Rezidivs nicht erkennen,

ja oft genug auch nicht die chronische E rheumatica von der non rheumatica trennen Eine solche Vereinfachung und Zusammenfassung als „Übergangsform" steht jedoch dem Pathologen schlecht an, wenn er sie nicht nur als „Notbehelf anwendet, bis weitere Forschung bessere Differenzierung erlaubt Zudem hat der Begriff „Übergangsformen' bisher die formale und kausale Genese bei dieser E
U
B
te
Formen, aber eben keine eigentliche E mehr sei Zweifellos ist sie eine Narbe bzw vernarbende Entzundung, aber eine solche, die *nie* vollig ausheilt Es liegt nur an der Menge der untersuchten Herzklappenabschnitte und an der darauf zu *verwendenden mikroskopischen Sorgfalt, um dann leicht zu erweisen, daß stets* noch entweder Reste entzundlicher Erscheinungen oder Zeichen frischentzundlicher Veranderungen aufzufinden sind Die Bezeichnung „chronische Endokarditis ' besteht also durchaus zu Recht, und der Zusatz ‚recurrens' ist in diesem Sinn eigentlich uberflussig Wir verwenden ihn nur zur Hervorhebung schon makroskopisch erkennbarer neuerer Excrescenzen — Drittens kann der E chr abgesprochen werden, a'
klappenentzundungen zu gelten
einer akuten oder chronischen
doch auch oft nur das Endstadium einer E rheumatica dar. Der von uns gefuhrte Nachweis der so verschiedenen Rezidivformen, z B eines E serosa oder E verrucosa simplex Rezidivs auf und bei E chronica fibrosa rheumatica, zeigt die Sonderstellung an Gerade die morphologische Analyse einerseits und dann die klinische Symptomatologie des „Vitiums" andererseits rechtfertigen, sie von den ubrigen E Formen abzugrenzen

So sehr nachteilig die Notwendigkeit einer „gleitenden" makroskopischen Diagnostik im Sektionssaal wie auch dem Kliniker gegenuber ist so schwierig *auch oft di*
oder *schon*
zundliche '
ihre stufenartige Entwicklung eines aus dem anderen erscheint uns ein wichtiges Ergebnis, das den Nachteil der „gleitenden" Diagnose ausgleicht Lernen wir doch aus dem Ergebnis, daß sich zu jedem Zeitpunkt des Lebens und unabhangig vom Zustand des Klappengewebes jede Entzundungsform an den Herzklappen wiederholen oder an der betreffenden Klappe neu entwickeln kann Hohes Lebensalter des Kranken schließt, wie unsere Protokolle ausweisen, weder eine seröse noch eine *fibrinose noch ein* Bei
beispielsweise Geschwulstbild im
mittleren wie im hohen Alter ver-
rucosa rheumatica wie als ien
Nicht *beobachtet haben* wir *in* unserem Material das Auftreten einer E verrucosa rheumatica auf nicht rheumatischer E. chr

Es ist auffallend, wie wenig anatomisches und besonders histologisches In In den deutschen Lehrbüchern der
ng Raum gegeben, die Haufigkeit
t desselben verschieden *dargestellt*
des Rezidivs nur
... übrigen Schrifttum haben wir nur 3 Arbeiten gefunden

Fassen wir abschließend die anatomische Bedeutung und Kritik bezüglich der Differentialdiagnose zwischen rheumatischer und nicht rheumatischer E chr

Bezüglich der Mitbeteiligung anderer Organe war in unserem Material auf

bildung festgestellt werden

6 Klinische Bedeutung

Es erscheint uns wichtig dem Kliniker immer wieder zuzurufen wie häufig
s den anderen F Formen weit voraus an
Wir erleben immer wieder Sektionsfälle
ie Kranken in monate oder jahrelanger
nikärzten standen und mit Strophanthin

behandelt wurden, statt daß die E bekämpft wurde Der Einwand, daß die E keine klinischen Erscheinungen mache und darum *nicht zu erkennen war, darf* heute im Zeitalter der Antibiotica das klinische Gewissen nicht mehr beruhigen Welches Schrifttum, welcher Aufwand ist der sog E lenta in der ganzen Welt gewidmet die nach unserer Statistik nur 15 6% der Fälle ausmacht! Sie ist das Lieblingskind der Klinik geworden und wie alle solche schwerer zu beeinflussen oder gar zu heilen als die seit jeher vernachlässigten Geschwisterkinder die zudem stets die Vorstadien der chronischen E ulcero polyposa darstellen — Unsere [illegible]

V [illegible]

ge [illegible]

kann Nach unseren Befunden muß der Kliniker in Zukunft bedenken daß ein Klappenrezidiv bei altem Rheumatismus kein rheumatisches Rezidiv zu sein braucht

FREY (1936) geht als einziger Kliniker in seiner Monographie auf inaktive abgelaufene endokarditische Klappenschädigungen (S 239) und indurative Schädigungen Sklerosen [illegible]

IV. Pathogenetische Faktoren der ohne bakterielle Klappenbesiedlung entstehenden Formen der Endokarditis.

1. Mechanische und toxische Faktoren.

Die Häufigkeit der Anordnung voll ausgebildeter endokarditischer Ex [illegible]

änderungen darstellen Diese Annahme ist aber schwer zu präzisieren da es nicht [illegible]

gewissen Grade mechanisch verstanden werden In diesem Sinne äußern sich auch ALLEN (1939) sowie LIBMAN und FRIEDBERG (1948), die beide darauf aufmerksam machen daß es für die Entstehung von Vegetationen Prädilektionsstellen am *Muralendokard gibt,* wie z B die einem Septumdefekt gegenüber [illegible] die dauernd von einem kräftigen Blutstrahl ... [illegible]

sind leider im einzelnen kaum zu übersehen, denn wir kennen auch an [illegible] endokardstellen, die Zeichen der besonderen mechanischen Exposition, nämlich

die Endokardriffelung aufweisen (BOHMIG 1936) Diese Stellen zeigen aber unseren Erfahrung
Stellen —
Prozesse a

abgegriffenen Wort vom „locus minoris resistentiae kommt

Was die Einwirkung von Toxinen auf die Klappe betrifft, so sind hier die Verhaltnisse ahnlich schwierig wie bei Beurteilung der mechanischen Faktoren Die Diskussion von Toxinen mit Antigencharakter fallt aus diesem Rahmen heraus, weil niemals zu erweisen ist ob es sich dabei um eine direkte, pharmakologisch zu verstehende Wirkung auf die Klappe oder um einen indirekten

kann Das einzige Beispiel, wo eine direkte Wirkung
Giften auf die Herzklappe angenommen werden kann, ist die E bei Uramie (WILLER 1932) sowie bei gewissen gewerblichen Vergiftungen (Phosgen, Chlor) (KÖLSCH 1936) Falle von uramischer Allerdings ist hier die Frage der Giftwirkung dadu (1924) charakterisierbares Uramiegift kennen auch die Existenz einer toxischen E (1947) ebenfalls ablehnend geaußert Allerdings ist dieses schon deshalb unwahrscheinlich sei, toxischen E In

pen

durch Sauerstoffmangel 1947) Über den Wirkungsmechanismus ist nichts Naheres bekannt

2. Die Fernwirkungen von Streptokokkeninfektionen (Rheumatismus).

vor allem eine Rahmen eines Wir haben gezu verstehen ist,

völlig verschiedenartiger pathogenetischer Mechanismen daß das Verstandnis fur die Entstehung einer Form moglicherweise im Rückschluß auf die Entstehung der übrigen Typen der fibrinosen — vielleicht au

serosen — E angewendet werden darf Fassen wir die rheumatische E als den übrigen bei akutem Gelenkrheumatismus auftretenden morphologischen Veränderungen pathogenetisch gleichgeschaltet auf, so ist zu folgern, daß die rheumatische E nur als ein Sonderfall einer rheumatischen Läsion betrachtet werden kann und dementsprechend auch denselben pathogenetischen Ablauf zeigt wie die übrigen Organmanifestationen des rheumatischen Fiebers Es ist aus diesem Grunde eine kurze Diskussion über die neueren Vorstellungen bezüglich der Entstehung des akuten Gelenkrheumatismus notwendig Die älteren Hypothesen insbesondere die Anschauung ASCHOFFS (1934) sowie GRAFFS (1940) können wir hier nur eben erwähnen

Daß zwischen dem Ausbruch der akuten Polyarthritis und Infektionen des Nasen Rachen ... PRIBRAM ... atienten ... olgerung ... F 1934 ... een die ... Erreger ...

Erst die genaue Unterscheidungsmöglichkeit der Streptokokken hat die Aufmerksamkeit auf die Infektionen mit hämolytischen Streptokokken gelenkt, für die COBURN (1931) exakte Unterlagen lieferte Es entstand auf Grund der in ...

werden, daß Halsentzündungen die zum Gelenkrheumatismus führten stets durch A Streptokokken verursacht waren Diese Ausschließlichkeit ist durch Massen ...

und kann dann nur bakteriologisch und serologisch erschlossen werden (KUTTNER und KRUMWIEDE 1941) Dabei verschwinden die Streptokokken in $^1/_3$—$^1/_4$ der Fälle vor Ausbruch des Gelenkrheumatismus aus dem Rachen (SWIFT 1949) Diese Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen A Streptokokkeninfektionen und dem akuten Rheumatismus haben nun eine großartige Unterbauung dadurch gefunden daß es gelungen ist, die vorhergegangene Auseinandersetzung mit A Streptokokken durch den Nachweis von Antikörpern gegen die ...

... 1941, WINBLAD ... ERSON und MIT ... HARRIS und MIT ... ELL gleichsinnig ...

LIAO 1950) Bei der Au wertun, l edenken l hr viele Erwachsene von früheren Infekten her Antikorp r tzen (S l Mitarbeiter 1950) daß nicht alle Erkrankten Antik rper l nd laß i z l ireichen Stämmen das eine oder andere Antigen schle ht l wird B l ist eine Titererhohung im Verlauf der Erkrankun, l beweı l r nur die vorhergegangene Streptokokkeninfektion l Rhe n at m s Immerhin zeigen sich bei einigen dieser Antikörper l atikern l he Abweichungen gegenüber Kranken die nach der Strept k l infektion l Rheumatismus verschont bleiben (SWIFT 1949) Aus l l sehr edehnte Literatur findet sich für diese Untersuchungen l 1944 1948 1949) PANTZ BOISVERT und SPINK (1945) COBL l KERSLEY (1) CHIARI (1950) MCEWEN (1950) COSTE (1950)

Nach diesen Befunden kan ken en Zweif l mehr geben daß der Gelenkrheumatismus des Men ch al l E l e von Streptokokkeninfektionen (Gruppe A) aufzufassen ist l ber den path genetischen Mechanismus der den Gelenkrheumatismus auslo t t l n t allerdings noch nichts gesagt Seit KLINGE (1933) die Auffas n le l heumatismus als Reaktion eines sensibilisierten Organismus gegen l er en All rgen begründet hat sind in der Erklarung des pathogenetischen Me ha i mus mehr und mehr Gedankengänge aufgetaucht die in Abkehr von der l de der direkten bakteriellen Metastase mit den Begriffen der Immunbiologie da We en der rheumatischen Noxe zu ergründen versuchten Die Tatsache daß ein großer Teil der anaphylaktischen Erscheinungen mit einer Schadigung durch eine Antigen Antikorperreaktion erklart werden kann hat sich auch auf l e von der Streptokokkenlehre inspirierte Rheumaforschung ausgewirkt Es i t das Verdienst von KLINGE dieser Konzeption in Deutschland den Weg geebn et zu haben

Es liegt nahe anzunehmen daß durch wiederholte Streptokokkeninfekte eine Umstimmung des Korpers erf lgt so daß ein zu einem geeigneten Zeitpunkt neuerlich auftretender Infekt nun zur hyperergischen Reaktion des Mesenchyms führt Für die Endokarditis ist damit der alte Begriff der Sensibilisierung in den Rahmen des allergischen Ge chehens eingefügt In der Tat haben ja fast alle experimentell arbeitenden Autoren angegeben daß es einer längeren Vorbereitung der Klappe bedarf um eine verrukose Endokarditis zu erzeugen Die Möglichkeiten dieser Vorbereitung (Allergisierung) sind fast unbegrenzt wie aus dem experimentellen Teil hervorgehen wird Ein gewisser Widerspruch besteht für die Verhaltnisse an der Herzklappe darin daß im Experiment eben keineswegs dem A Streptococcus die vorherrschende oder alleinige Rolle zukommt wie es uns die bakteriologischen und immunbiol gischen Befunde beim menschlichen Rheumatismus lehren Zudem werden wir bei den experimentell erzeugten fibrinosen Entzündungen der Klappe im Einzelfall streng genommen nur willkürlich entscheiden können ob bei einer derartigen Läsion die histologischen Kriterien dessen erfüllt sind was wir als rheumatische Gewebsreaktion bezeichnen

Das Kr terium ist wie wir ausgef hrt haben d e hist ocytare Reakt on Hier kommen Übergangsfälle vor die nicht gestatten eine al sol t scharfe Grenze zwischen E simpl x und E rheumatica z i z ehen Vorerst besteht bezügl ch der Pathogenese kein Anhalt einen Unterschied zwischen d esen be den Formen der E f brinosa z i konzipieren D e Noxe welche die Gewebsschädigung herbeiführt kann d e gleiche sein led gl ch das Ausmaß der Gewebs reakt on zeigt offenbare Unterschiede Diese Fragen konnen allerd ngs erst dann präzise beantwortet werden wenn es möglich sein wird experimentell d n rheumatischen Schaden in seiner Intens tät unabhängig von der Gewebsreaktion quant tativ abzuschätzen bzw im Exper ment abgestuft zu dosieren Wir gla ben daß d e Herzklappe insowe t eine Sonderstellung einn mmt als s e gestattet d e allerersten Anfänge einer Schädigung dieser Art in kontinuierl cher Folge bis zu den klass sch rheumatischen Bildern zu verfolgen Es hindert uns wie wir noch einmal betonen m ochten kein ernstlicher Einwand anzunehmen daß d e

Daß es im Zuge einer Streptokokkenimmunisierung gelingt Überempfindlichkeitsreaktionen sowohl gegen den homologen als auch gegen heterogene Stamme zu erzeugen ist seit langem bekannt BOHMIG (1930) hat seinerzeit gewisse Gesetzmaßigkeiten im Verlaufe einer Immunisierung mit Viridans A und C Streptokokken festgestellt die darauf hinauslaufen daß es bei jeder immunbiologischen Auseinandersetzung mit Streptokokken zu hyperergischen Gewebsreaktionen (im Intracutantest) sowohl gegen homologe als auch gegen heterologe sogar gruppenfremde Stamme kommen kann Bei homologen Stammen ist eine Überempfindlichkeitsphase des Gesamtorganismus (durch Intracutantests und intravenose Auslosung von Schocks demonstrierbar) am Anfang und am Ende des Immunisierungsprozesses festzustellen wahrend in der Mitte eine Unterempfindlichkeitsphase (als Immunhypergie oder echte Immunitat zu verstehen) liegt Bei Intracutantests mit heterologen Stammen ist der phasische Ablauf verschieden Es kann zu kontinuierlicher Überempfindlichkeit kommen oder einer Überempfindlichkeit die mit der serologisch verfolgten Antikorperbildung parallel geht Diese

Streptokokkeninfekt

der Tatsache daß ja

kokken gemeinsame Antigenbausteine in Gestalt der Nucleoproteide (P Substanz s Abschn B III 4) besitzen Die Spezifitat des Cutantestes ist danach eine sehr beschrankte Weiterhin geht aber aus den Versuchen hervor daß eine gewebliche Überempfindlichkeit von der serologisch faßbaren Immunkorperbildung bis zu einem gewissen Grade unabhangig verlaufen kann und daß die Auseinander

typenspezifischen

ie ganze Strepto

gie stellt eine der

großten Schwierigkeiten methodischer Art fur die Verfolgung der Verhaltnisse beim Menschen dar

Es ist sicher daß jeder Mensch mit steigendem Alter in immer ausgedehnterem Maße mit Streptokokken immunbiologische Erfahrungen macht Dies geht daraus hervor daß bei dem großten Teil der Erwachsenen die erwahnten Streptokokkenantikorper jederzeit in geringen Titern nachgewiesen werden konnen (s auch ROTHBARD 1945) SWIFT (1949) hat dementsprechend anknupfend an die Ideen von POWERS und BOISVERT (1944) den Gedanken vertreten daß im

Analogie zu den menschlichen Anginen rheuma ähnliche Veranderungen an den Klappen hervorrufen konnen (s S 2?8) Fur die Pathogenese der verrukosen E ergabe sich damit die Folgerung daß bei ihrer Entstehung eine Neuinfektion (beispielsweise im Rachen) auf einen durch Streptokokken bereits sensibilisierten Korper trafe Damit ist aber eigentlich schon gesagt, daß den A Streptokokken

kein Monopol
betrifft zukon
Rheumatikern
erwiesen haben so bezieht sich diese serologische Anamnese zunachst nur auf den auslosenden Neuinfekt und nicht auf die vorangegangenen Faktoren der

der Gelenkrheumatismus des Menschen als eine Folge von Infektionen mit A Streptokokken betrachtet werden muß

Wenn nun behauptet wird daß die transitorischen Bakteriamien mit vergrunenden Streptokokken immunbiologische Engramme im Sinne einer Sensibilisierung hinterlassen (GERMER 1951) so ist diese Ansicht zwar nicht exakt

nicht zu vergleichen sind Wer es erlebt hat wie schwierig im Vergleich beispielsweise zu den Verhaltnissen der Salmonellagruppe die Herstellung eines Enterokokkenserums ist wird gegenuber der Moglichkeit des Beweises einer Immunisierung durch passagere Keimeinbruche beim Menschen skeptisch sein Daß also die Moglichkeit einer durch zahlreiche passagere Streptokokkenbakteriamien bedingten Umstimmung besteht ist nicht von der Hand zu weisen und durchaus denk von
Aller die
Uber auch
durch von der Erfolgsinjektion ganzlich heterologe Eingriffe hervorgerufen werden kann zeigen die Versuche von BOHMIG (1933) nach denen auch nach einer Fremdeiweißsensibilisierung Uberempfindlichkeit gegen vergrunende Streptokokken provoziert werden konnte Die experimentellen Ergebnisse uber die mannigfaltigen Erzeugungsmoglichkeiten einer E verrucosa lassen ja auch er

chanismus h neinzugehoren wenn wir uber den sensibilisierenden Faktor au

Art des verwendeten Organextraktes, *eine Glomerulonephritis (bei Nierenextrakt)* oder eine rheumatische Karditis (bei Herzextrakt) Autoantikörper gegen Herzextrakt sind dann tatsächlich im Blute von Rheumapatienten von CAVELTI nachgewiesen worden Diese bedeutsamen Befunde sind von einer Reihe Autoren bestätigt worden So gelang es LANSBURY und Mitarbeitern (1950), im Blute von Rheumatikern präcipitatorisch demonstrierbare Antikörper gegen rheumatisch verändertes und normales menschliches Bindegewebe zu erfassen LANGE und Mitarbeiter (1949) konnten entsprechende Befunde bei Glomerulonephritis in 18 von 23 Fällen erheben (Verwendung von Nierenextrakt von Kindern zur Präcipitation) Allerdings sind die Befunde schwierig zu interpretieren, da Überkreuzreaktionen vorkommen besonders bei Verwendung von Organextrakten erwachsener Personen PECK und THOMAS (1948) konnten allerdings CAVELTIS Experimente nicht bestätigen ebenso MCKEE und SWINEFORD (1951) Diese Widersprüche müssen noch geklärt werden zumal die verfeinerte Präcipitationsmethode (Collodiontest) sehr schwierig zu sein scheint Eine Erweiterung dieser Vorstellungen bringen auch die Versuche von STREHLER (1951) der mit Kaninchenaorta Meerschweinchen immunisierte und dieses Anti Aortenserum Ka

[illegible]

spielen ist aber weitgehend unklar Vielleicht führt der infektiöse Umstimmungsprozeß zu einer Verankerung von Antigenradikalen (Haptenen) an bestimmten Geweben die nun als fremdes Gewebe Antikörperbildung provozieren Vielleicht erzeugen aber auch die Umstimmungsprozesse pathologische Antikörper *gegen völlig normales Gewebe bzw gegen solche Gewebsbausteine die sich mit* denen des die Antikörperbildung auslösenden Antigens zum Teil überkreuzen Eine Entscheidung ist wegen der enormen serologischen Kompliziertheit der benutzten Extrakte vorläufig nicht zu fällen

Wir müssen zusammenfassend folgern daß die Herzklappe vermutlich häufig von Umstimmungsvorgängen betroffen wird die sie zum Erfolgsorgan von patho

[illegible]

und offenbar wirksamsten am besten studiert Einen großen Anteil an diesem

[illegible]

Diese Theorie schließt die Bedeutung von

Sinne der Lehre von der Fokalinfektion für

[illegible]

eigenem Eiweiß und Bakterien entstehen (GUTZEIT und PARADE 1939 KLOTZ

3. Kritische Betrachtungen zur Frage der „Streuung“ von Bakterien im Sinne der Fokalinfektion.

Es wird aus der bisherigen Darstellung hervorgegangen sein daß für die

karditisforschung sind unzutreffende Interpretationen vieldeutiger Versuchsbedingungen und resultate (s Abschn E, I, 5) Ebensowenig eindeutig sind die kulturellen Funde von Bakterien auf der Klappe bei verrukosen Formen der menschlichen Endokarditis (REYE 1914, 1923, COLLIS 1939, GREEN 1939 THOMSON und INNES 1940) Sie sind, wie in Abschn B, II, 1 u 4 ausgeführt wurde

Dasselbe

hier laßt

Dement-

sprechend sind die Hauptargumente derjenigen Autoren, die eine primare bakteriell metastatische Entstehung auch der verrukosen Formen vertreten auf Grund von *Tierversuchen* formuliert worden deren Kritik in Abschn E, I, 5 erfolgen wird

teriellen Besiedlung gewisser chronisch entzundlicher Herde (s Abschn C, IV, 3), der Nachweis dieser Keime im stromenden Blut bei „Rheumatikern“ (s S 202) haben in der unter dem Eindruck der mechanistischen Sepsislehre stehenden *Zeit der 30er Jahre zunachst die Deutung der zur Debatte stehenden sehr* heterogenen klinischen Bilder als Formen einer abgeschwachten Streptokokkensepsis moglich erscheinen lassen Daß streptokokkenbesiedelte „Herde“ bei dem großten Teil aller Menschen ebenso wie spontane transitorische Bakteriamien

HUBERT 1925, GRUMBACH 1934, v. ALBERTINI und GRUMBACH 1937). Die Herdstreptokokken seien nichts anderes als „virulenzgedrosselte" ursprünglich hämolytische Streptokokken der klassischen Sepsis. Daß die auf metastatische Absiedelungen zurückgeführten Schädigungen so außerordentlich verschiedene Organe betrafen, erklärte man mit einer besonderen „Organotropie" (ROSENOW 1930). Es ist nicht unsere Aufgabe, die vielfach verschlungenen und im circulus vitiosus voneinander abhängigen Hypothesen im einzelnen zu diskutieren. Sie gehören der Geschichte an und sind durch die heutigen Ergebnisse der Streptokokkenforschung überholt. Sie mussen hier nur deshalb angeführt werden, weil sie — dem Autor offenbar vielfach unbewußt — noch in den neuesten Lehrbüchern der Klinik und Pathologie ebenso wie in Originalarbeiten unermüdlich immer wieder als Diskussionsbasis der Darstellung der Herdinfektion und der Endokarditis zugrunde gelegt werden.

Zusammenfassend betrachtet ist die Lehre von der direkten nichteitrig metastatischen „Streuung" bei der Herdinfektion deshalb nicht mehr akzeptabel,

bakteriengenetisch völlig undenkbar, weil dann das ganze Antigenmosaik auf einmal umgeändert werden mußte. Der Hämolyseverlust, der unter ganz besonderen Bedingungen beobachtet wird (s. S. 92), hat mit der Pathogenität und Virulenz ebensowenig zu tun wie Instabilitäten im biochemischen Verhalten.

Dies sind geleger
mal gelten könnet
gruppe hat sich
sind nicht signifi

Streptokokken kommt zwar vor (ROTHBARD und
einer
vales
it von

Rotlaufbacillen durch die Pferdepassage hat mit dem gleichzeitigen Vorkommen von Endokarditis nichts zu tun. Insbesondere ist die Erklärung der Lokalisation von Rotlaufbacillen am Herzen im Sinne einer „Abdrängung" durch „Depressionsimmunität" (MORGENROTH und Mitarbeiter 1920), wie sie BIELING (1930) er

en beobachtet die klinische
häufen sie sich bei gewissen
C, VI, 2). Es ist aber bisher
l pathologisch anatomischen
Häufigkeit, Menge und Dauer der inter

Besiedlung durch transitorische bzw.
erlaubt die Typisierung der dabei zur Rede stehenden vergrünenden Streptokokken

keine genugend feine Aufspaltung um die Identitat zweier an verschiedenen Stellen isolierter Stamme mit hinlanglicher Wahrscheinlichkeit zu behaupten (s Abschn B, III, 2 u 5)

daß

Infe

was

darin zu liegen, zu bekennen daß zwischen den unleugbaren klinischen Beobachtungen bezuglich der Herdinfektion und den Moglichkeiten sie mit Hilfe der Pathologie und Bakteriologie in einer Theorie zusammenzufassen vorerst eine gewaltige Kluft besteht (vgl DAVIDSON und Mitarbeiter 1949) Der Begriff der „Herdinfektion" stellt — mag man auch uber die Zweckmaßigkeit der Nomenklatur verschiedener Ansicht sein — heute ein *klinisch empirisches* Faktum, aber keinen in theoretischer Hinsicht festumrissenen Begriff dar Der einzige faßbare

Pathogenese der Endokarditis im der interkurrenten Bakteriamien Klappen und damit fur die bak auch hier aber ist, wie spater aus

gefuhrt wird, die interkurrente Bakteriamie keineswegs grundsatzlich vom Bestehen chronisch entzundlicher Herde abhangig Vielmehr erfolgt sie nach allem was wir wissen auch aus dem normalen Keimreservoir des Mundes des Darmes usw (s S 197)

Streptococcus pyogenes der Gruppe A und dem rheumatischen Fieber, dieser Zusammenhang ist aber, wie erlautert, nicht metastatischer Natur sondern als Spatwirkung indirekter Art zu betrachten Der A Streptococcus fallt aus dem Rahmen der „Herdstreptokokken" insoweit heraus, als er zu akut entzundlichen Veranderungen Anlaß gibt und bei dentalen Herden kaum angetroffen wird (s Abschn C, VI, 1), dagegen haufig bei chronischer Tonsillitis die Krypten

Inhalt nicht mehr geeignet erscheint

V. Endocarditis granulomatosa (E. gr.).

a) Akute bakterielle Endokarditis (a. b. E.).

1. Vorkommen und Häufigkeit.

Im Gegensatz zu fruher ist die a b E fur den Pathologen eine Seltenheit

Fällen einer a b E nach infiziertem Abort konnte noch KÖNIGER (1903) untersuchen! Und wenn in örtlicher Verschiedenheit auch heute noch einige Kliniker solche Erkrankungsfälle häufiger zu sehen bekommen das Beobachtungsgut des Pathologen ist so stark zurückgegangen daß auch wir nur über wenige neue Beobachtungen verfügen Zahlenangaben können wir aus diesem Grund nicht machen In Deutschland liegen auch keine neuen oder zusammenfassenden

deutsche Kriegsbeobachtungen [BOHMIG 7 (1944)] trotz „lokaler riesiger traumatischer Zerstörungen von Weichteilen und Knochen ausgedehnter *infizierter* Wundflächen und reicher Bakterienflora — doch in der überwiegenden Mehrzahl eine ausgesprochene Tendenz zur Lokalisation (S 79) Trotz der klinischen Anzeichen einer kurzdauernden oder langfristigen Sepsis blieben *anatomisch* Endokarditis, Nephritis infektiöse Milzschwellung und Fernthrombosen aus Wir haben dieses auffallende anatomische Verhalten mit den Eiweißmangelerscheinungen durch Blutverlust, Blutzerfall und eitrige Wundsek*retion in Beziehung* gebracht und ausgeführt daß das reticuloendotheliale System in seiner Reaktionsfähigkeit von Anwesenheit und Höhe der Blutproteine bestimmt wird „Wir müssen darum annehmen, daß die für die Entstehung *einer Endokarditis oder* Nephritis notwendige vorangehende Sensibilisierung nicht eintritt und durch Zellzerfalls und Eiweißzerfallsprodukte Bakterien und ihre Toxine *allein* nicht bewirkt werden kann (S 82) — Wir sehen aus dieser Gegenüberstellung daß sogar bei dieser Form der E Vorkommen und Häufigkeit von komplexen Gegebenheiten abhängen

2 Makroskopischer Befund.

Entsprechend der bisherigen Anschauung daß bei der a b E Ansiedlung von Bakterien den wichtigsten kausal und formalgenetischen Faktor darstellt, ist den

sklerotische Klappenlasionen (JOCHMANN) oder alte rheumatische Klappenverdickungen (s Endocarditis recurrens) (S 223) RIBBERT lehnt dabei die von KÖNIGER (1903) geschilderten anatomischen Unterschiede zwischen einer sog primären und sekundären oder metastatischen Form ab während alle amerikanischen Forscher diese Unterteilung heute noch durchführen Auch eine Unterscheidungsmöglichkeit von akuten subakuten und chronischen Formen erkennt RIBBERT wegen der fließenden Übergänge nicht an Weiterhin beschreibt er Fälle, die *nach ihrem makroskopischen Verhalten große Ähnlichkeit mit der* Endocarditis verrucosa haben (S 223) Die warzigen Thromben sollen nur größere Unregelmäßigkeiten in Lokalisation und Anordnung zeigen Die matte

achtet Auch im neueren Schrifttum werden die Geschwüre in den Vordergrund gestellt und nur dieser Form der E die Bezeichnung ulceröse Endokarditis zugebilligt Hiernach scheint die a b E ihr makroskopisches Erscheinungsbild weder seit früher geändert zu haben noch scheinen wesentliche geographische Unterschiede zu bestehen

3 Mikroskopischer Befund

Mangels ausreichender eigener Beobachtungen mussen wir uns hier vorwiegend auf die Angaben des Schrifttums stutzen und darum dessen Befunde an erster Stelle anfuhren

halt
Stel
Enc
Thromben — CLAWSON (1924) hebt hervor daß die verschiedenen Formen einer bakteriellen

thromben mit Gewebsnekrose extensive exsudative reaction with in the leaflet (S 217)

andere Klappen mit beteiligt 9mal Aorta [illegible]
(1930) berichtet uber 42 Falle kindlicher Herzklappen der Lebensalter 1 Monat bis 5 Jahre

carditis in the nonsuperimposed cases It has been shown that both non bacterial thrombotic

die

Vergleichen wir diese angeführten Befunde der Literatur untereinander und gleichzeitig mit unseren eigenen 16 Fällen so muß zunächst, ebenso wie bei der E verrucosa rheumatica herausgestellt werden, daß die Mehrzahl der Untersucher und so auch

Kriterien —

der Untersuc

erschlossen

schern nur teilweise die alten Klappenveränderungen bei der Morphogenese der frischen bakteriellen Entzündung exakt abgewogen und lokalisatorisch in Be

stimmung erkennen läßt in den von ihnen mitgeteilten und angenommenen primären Gewebsveränderungen Ab und Anlagerung von Kokken, *Endothel*schwellung und nekrose Tiefennekrose, Plättchenthrombose Jedoch geben CLAWSON, CLAWSON, BELL und HARTZELL HOLSTI, DE VECCHI, JAFFÉ sowie ALBOT und MIGET an daß entweder diese Primärstadien bei *allen* Formen der E ähnlich oder gleichartig seien, *oder daß sie den Anfangsstadien der E verrucosa* rheumatica oder wieder anders denen der E polyposa gleichen Dies besagt dreierlei 1 Von den Forschern anerkannte wirkliche Primärstadien aller Endokarditisformen die im Schrifttum niedergelegt sind unterscheiden sich nicht oder nicht wesentlich selbst nicht wenn Bakterien *vorhanden sind wie bei der a b E*

2 Bei solcher Ahnlichkeit oder Übereinstimmung im histologischen Primarstadium kann die Anwesenheit oder Abwesenheit von Bakterien keinen nennenswerten morphogenetischen Faktor darstellen 3 SPIEGL CLAWSON BELL und HARTZELL HOLSTI JAFFÉ GROSS und FRIED beschreiben eindeutige rheumatische Entzundung mit bakterieller Durchsetzung als Befunde bei a b E — Auf Grund dieser kritischen Auswertung mussen wir mit den angefuhrten Vorbehalten annehmen daß praktisch keine primare durch Bakterien allein bedingte Herzklappenlasion vorkommt sondern die Keime sich auch bei der a b E *sekundar* auf und *in* vorangegangenen Gewebsveranderungen implantieren Insoweit pflichten wir der Anschauung von GROSS und FRIED bei nicht jedoch bezuglich spezieller morphologischer Befunde

Mikroskopisch finden wir in unseren eigenen 10 Fallen von a b E 8mal warzen

schied gegenuber der E verrucosa simplex sind außer den Bakterien sowohl innerhalb des Fibrins wie an seiner Tiefengrenze und weiter im angrenzenden

rheumatica vor wie wir sie oben beschrieben haben mit Bakterien innerhalb der Fibrinnekrose mit Leukocyten innerhalb des Fibrins und zwischen den Histiocytenpalisaden an seiner Basis Unterhalb der Histiocyten zwischen den kollagenen Fasern der subendokardialen Schicht und fibrosen Grundschicht finden wir ganz vereinzelte Histiocyten und ganz sparlich dunnwandige Gefaße

4 Bakteriologischer Befund

keine direkten oder faßbaren Beziehungen zwischen Keimnatur und Morphologie

lassen sich nur Graduntersciede in
indungsprozesses erkennen Das
Bakteriologen das Interesse an
exakten bakteriologischen Ver
und in Deutschland wenigstens
gt wird Aus dem historischen
nntnisse schien mit der Fest
Excrescenzen dem kausalen
ie Struktur verstandlich und

Werdegang u
stellung des
Bedurfnis Ge

Zu

verhältnis zwischen Haufigkeit einer Bakteriamie und Seltenheit einer solchen Bakterienimplantation hatten in beiden Disziplinen intensivere Forschung verdient Zu diesem Fragenkomplex gehoren auch die Fragen nach Wirkung und

(Reaktionslage) und zu „Endothelauflagerung und Zellvermehrung" führt. Endokarditis verrucosa mit Keimvernichtung zeigt einen gewissen Reaktionserfolg an. Endokarditis ulcerosa dagegen ein Überwiegen der Infektion. Bei letzterer Aufquellung und Zerfall des

6. Mitbeteiligung anderer Organe.

sich auch heute noch bei unbehandelten Erkrankungsfällen. Wir haben einige

usgewertet wurden hier

nde Embolien *und* Ab

die andere „Embolie

oder Metastasenform" festgestellt wurden. Wir werden diese Erscheinungen eingehend später besprechen (S. 193), da wir bei der a. b. E. keine ausreichenden eigenen Beobachtungen machen konnten. Zukünftig ist diesen Unterschieden größere Beachtung und mikroskopische Untersuchung zu widmen. — Wir möchten ferner — ebenso theoretisch — die Untersucher darauf hinweisen, mit welcher

kalisation als der Herzklappe im Prinzip dieselben passageren Streuungen mit stummen oder symptomarmen septischen Erscheinungen *ohne* bakterielle Endokarditis. Damit soll der Lehre SCHOTTMÜLLERs (1925) vom „Sepsisherd" nicht Wert und Bedeutung abgesprochen werden. Wir bezweifeln aber, daß sie als Regel gelten darf, und wir vermissen im ganzen neueren Schrifttum Untersuchungen zum Nachweis solcher Abhängigkeit. Haben wir doch bei der akuten wie chronischen bakteriellen Endokarditis nur in Ausnahmefällen und an klein umschriebenen Stellen *oberflächenfreie Bakterienrasen* gefunden, die solche Massenaussaat verursachen können. Weder der heutigen pathologischen noch der bakterienphysiologischen Erkenntnis entspricht die Vorstellung von einer freien Bakterienvermehrung in der Blutbahn. Bei SCHOTTMÜLLERs Lehre müssen Absceßaufbrüche der Herzklappe angenommen werden, die im bakteriologischen Abschnitt B I 5, S. 79, C VI 6, S. 218 besprochen werden.

7. Hauptkrankheit oder Begleiterkrankung

Aus unserer bisherigen Darstellung geht das komplexe Geschehen der a. b. E. in kausaler und formaler Beziehung hervor. Die Frage erscheint berechtigt, welche Stellung

(nach der

Wichtig

rlauf ana

nur das

implantierten Bakterien und ihre Streuungsmoglichkeiten

8. Klinische Bedeutung.

Bei dieser Sachlage konnen wir nur einer weiten Aufklarung und Verarbeitung anatomischer und bakteriologischer Erkenntnisse und einer fruhzeitigen Prophylaxe das Wort reden Dabei steht ganz im Vordergrund die Verhutung oder therapeutische Bekampfung der Bakteriamien und ihrer Ausgangsstellen

b) Endocarditis ulcero-polyposa (E.p.).

1. Vorkommen und Häufigkeit.

6. Mitbeteiligung anderer Organe.

sich auch heute noch bei unbehandelten Erkrankungsfällen Wir haben einige neuere Schrifttumangaben oben notiert (S 169) Nicht ausgewertet wurden hier bei aber Beobachtungen, daß bei Einzelfällen sog blande Embolien *und Abscesse getrennt, in anderen Fällen nur die eine oder nur die andere „Embolie* oder Metastasenform" festgestellt wurden Wir werden diese Erscheinungen eingehend später besprechen (S 193), da wir bei der a b E keine ausreichenden eigenen Beobachtungen machen konnten Zukünftig ist diesen Unterschieden größere Beachtung und mikroskopische Untersuchung zu widmen — Wir möchten ferner — ebenso theoretisch — die Untersucher darauf hinweisen, mit welcher Selbstverständlichkeit bei solchen Bakterienabsiedlungen oder Lokalisationen angenommen wird, daß sie ihren Ausgang von der Herzklappenentzündung nehmen Kennen wir doch bei jeder anderen Eintrittspforte von Bakterien anderer Lokalisation als der Herzklappe im Prinzip dieselben passageren Streuungen mit stummen oder symptomarmen septischen Erscheinungen *ohne* bakterielle Endokarditis Damit soll der Lehre SCHOTTMÜLLERs (1925) vom „Sepsisherd" nicht Wert und Bedeutung abgesprochen werden Wir bezweifeln aber, daß sie als Regel gelten darf, und wir vermissen im ganzen neueren Schrifttum Untersuchungen zum Nachweis solcher Abhängigkeit Haben wir doch bei der akuten wie chronischen bakteriellen Endokarditis nur in Ausnahmefällen und an klein umschriebenen Stellen *oberflächenfreie Bakterienrasen* gefunden, die solche Massenaussaat verursachen können Weder der heutigen pathologischen noch der bakterienphysiologischen Erkenntnis entspricht die Vorstellung von einer freien Bakterienvermehrung in der Blutbahn Bei SCHOTTMÜLLERs Lehre müssen Absceßaufbrüche der Herzklappe angenommen werden die im bakteriologischen Abschnitt B, I, 5, S 79, C, VI, 6, S 218 besprochen werden

7. Hauptkrankheit oder Begleiterkrankung.

Aus unserer bisherigen Darstellung geht das komplexe Geschehen der a b E in kausaler und formaler Beziehung hervor Die Frage erscheint berechtigt, welche Stellung die Herzklappenentzündung in dem klinisch meist vorliegenden Bild der Sepsis einnimmt [illegible]
so steht allein die Allgem[illegible]
beginnt Folgen wir den [illegible]

8. Klinische Bedeutung.

Wir haben schon bei der E verrucosa simplex darauf hingewiesen, daß diese eine klinisch stumme Form der E darstellt Folglich kann der Kliniker auch die

anatomischer und bakteriologischer Erkenntnisse und einer frühzeitigen Prophylaxe das Wort reden Dabei steht ganz im Vordergrund die Verhütung oder therapeutische Bekämpfung der Bakteriämien und ihrer Ausgangsstellen

EDENS (1929) betont
Sepsis entstehen kann
erscheinung aufzufassen

reichende Fundierung, bei den angeführten Formen der E hyperergische und anergische Erscheinungen zu erblicken!

b) Endocarditis ulcero-polyposa (E.p.).

1. Vorkommen und Häufigkeit.

Die zweite Form der granulierenden Herzklappenentzündung (E.g.) wird seit SCHOTTMÜLLER im deutschen klinischen Schrifttum als E lenta seit LIBMAN (1912) in der amerikanischen Literatur als subacute bacterial E bezeichnet Sie bevor-

(Reaktionslage) und zu „Endothelauflagerung und Zellvermehrung“ führt „Endokarditis verrucosa mit Keimvernichtung zeigt einen gewissen Reaktionserfolg an Endokarditis ulcerosa dagegen ein Überwiegen der Infektion“ Bei letzterer Aufquellung und Zerfall des Klappenbindegewebes, „Auflagerungen von Blutplättchen und Leukocyten“ mit raschem Zerfall und Bakterienklumpen HAMPERL (1942) stellt als vorbereitende Einflüsse zur Keimbesiedlung „das Trauma oder eine sonstige Klappenveränderung“ heraus, schildert Bakterienansiedlung mit Nekrose und „fermentativer Einschmelzung“, mit Klappen- und Sehnenfaden zerstörung, mit Bildung „umfangreicher bakterienhaltiger Thrombusmassen“

6. Mitbeteiligung anderer Organe.

Die alte Erfahrung daß eine a b E zu eitrigen Metastasen mit Absceßbildung in einzelnen oder sogar in fast allen Organen unter Bevorzugung von Herzmuskel Milz, Niere, Gehirn und Knochen (Knochenmark oder Gelenke) führt, bestätigt sich auch heute noch bei unbehandelten Erkrankungsfällen Wir haben einige neuere Schrifttumangaben oben notiert (S 169) Nicht ausgewertet wurden hier bei aber Beobachtungen, daß bei Einzelfällen sog blande Embolien *und Abscesse getrennt in anderen Fällen nur die eine oder nur die andere* „Embolie oder Metastasenform“ festgestellt wurden Wir werden diese Erscheinungen eingehend später besprechen (S 193), da wir bei der a b E keine ausreichenden eigenen Beobachtungen machen konnten Zukünftig ist diesen Unterschieden größere Beachtung und mikroskopische Untersuchung zu widmen — Wir möchten ferner — ebenso theoretisch — die Untersucher darauf hinweisen, mit welcher Selbstverständlichkeit bei solchen Bakterienabsiedlungen oder Lokalisationen angenommen wird, daß sie ihren Ausgang von der Herzklappenentzündung nehmen Kennen wir doch *bei jeder anderen Eintrittspforte von Bakterien anderer Lokalisation* als der Herzklappe im Prinzip dieselben passageren Streuungen mit stummen oder symptomarmen septischen Erscheinungen *ohne* bakterielle Endokarditis Damit soll der Lehre SCHOTTMÜLLERS (1925) vom „Sepsisherd“ nicht Wert und Bedeutung abgesprochen werden Wir bezweifeln aber, daß sie als Regel gelten darf, und wir vermissen im ganzen neueren Schrifttum Untersuchungen zum Nachweis solcher Abhängigkeit Haben wir doch bei der akuten wie chronischen bakteriellen Endokarditis nur in Ausnahmefällen und an klein *umschriebenen Stellen oberflächenfreie Bakterienrasen gefunden, die solche Massen*aussaat verursachen können Weder der heutigen pathologischen noch der bakterienphysiologischen Erkenntnis entspricht die Vorstellung von einer freien Bakterienvermehrung in der Blutbahn Bei SCHOTTMÜLLERS Lehre müssen Absceßaufbrüche der Herzklappe angenommen werden die im bakteriologischen Abschnitt B I 5, S 79, C, VI 6, S 218 besprochen werden

7. Hauptkrankheit oder Begleiterkrankung.

Aus unserer bisherigen Darstellung geht das komplexe Geschehen der a b E *in kausaler* und *formaler* Beziehung hervor Die Frage erscheint berechtigt, welche Stellung die Herzklappenentzündung in dem klinisch meist vorliegenden Bild der Sepsis einnimmt Folgen wir Anamnese und klinischer Symptomatologie, so steht allein die Allgemeininfektion im Vordergrund, mit der die Krankheit beginnt Folgen wir den klinischen Befunden, so erweist sich die Endocarditis acuta in der *überwiegenden* Mehrzahl der Beobachtungen als *stumm* (nach der Statistik von BUDAY (1929) wurden nur $^1/_5$ klinisch diagnostiziert!) Wichtig erscheint uns, daß in zahlreichen Fällen mit klinisch gleichartigem *Verlauf* anatomisch eine a b E vorhanden ist oder fehlt Aus dem Gesagten geht nur das eine mit Sicherheit hervor, daß *nicht jede* a b E als Hauptkrankheit zu gelten hat, auch dann nicht, wenn sie geeignet *erscheint*, an der Unterhaltung der septischen

Erkrankung beteiligt gewesen zu sein Auch eine eingehende mikroskopische Herzklappenunt[illegible] über Alter, Dau[illegible] implantierten B[illegible]

8. Klinische Bedeutung.

Wir haben schon bei der E verrucosa simplex darauf hingewiesen, daß diese eine klinisch stumme Form der E darstellt Folglich kann der Kliniker auch die einer bakteriellen E vorangehende gleichartige Herzklappenerkrankung nicht erfassen Auch die passageren Bakteriamien entziehen sich meist der Empfindung des Kranken und damit der klinischen Beobachtung Das lehren uns die eigenen [illegible]

Primärstadien einer a b E praktisch der arztlichen Diagnostik nicht zuganglich Bei dieser Sachlage konnen wir nur einer weiten Aufklarung und Verarbeitung anatomischer und bakteriologischer Erkenntnisse und einer fruhzeitigen Prophylaxe das Wort reden Dabei steht ganz im Vordergrund die Verhütung oder therapeutische Bekampfung der Bakteriamien und ihrer Ausgangsstellen

[illegible]

b) Endocarditis ulcero-polyposa (E.p.).

1. Vorkommen und Häufigkeit.

Die zweite Form der granulierenden Herzklappenentzündung (E g) wird seit SCHOTTMÜLLER im deutschen klinischen Schrifttum als E lenta, seit LIBMAN (1912) in der amerikanischen Literatur als subacute bacterial E bezeichnet Sie bevor-

zugt mittlere Lebensalter tritt im Kindesalter praktisch nie, im Alter unter 20 und über 60 Jahre nur selten auf Sie hat Ende des ersten und ebenso Ende des zweiten Weltkrieges stärker bei Soldaten als bei der Zivilbevölkerung eine allgemeine Zunahme
(1950) in einer ne
dauer der schleich
antibakteriellen Therapiemöglichkeiten nimmt sie eine bevorzugte Stellung im ärztlichen Interesse der Klinik ein Ja für den klinisch tätigen Arzt ist die E p gemeinhin die wichtigste Form der Herzklappenentzündungen Sie galt bis in neuerer Zeit als das offensichtlich subakute oder chronische Stadium einer akuten bakteriellen Entzündung LIBMAN zog empirisch die Grenze zwischen akut und subakut nach Ablauf der 6 Krankheitswoche Die Willkürlichkeit einer solchen

die späte und erst neuere Erkenntnis daß die E p nur ausnahmsweise aus einer akuten bakteriellen E vielmehr ganz überwiegend aus anderen nichtbakteriellen Endokarditisformen hervorgeht Als solche vorangegangene und in diesem Sinne primäre E ist die E verrucosa rheumatica (E v r) zu nennen Ihre Bedeutung und Häufigkeit als Vorläufer der E p verdeutlicht die Tabelle

Tabelle

Authors	No of cases subacute endocarditis	Percentage with ASCHOFF bodies
CLAWSON and BELL (1926)	61	11 5
GROSS and FRIED (1937)	30	30 0
BUCHBINDER and SAPHIR (1939)	40	37 5
SAPHIR (1935)	35	40 0
CLAWSON (1929)	60	45 0
VON GLAHN and PAPPENHEIMER (1935)	26	46 0
SAPHIR and WILF (1933 34)	10	100 0
LIBMAN (1947)	1000	25—45 10—20
HADFIELD and GARROD (1942)		60 0
LAWS and LEVINE (1933)	148	29 0
STEIGER (Nauheim) (1943)	344 (Mitralstenose)	
SAPHIR (1946)	70	48,5

Incidence of ASCHOFF bodies in subacute bacterial endocarditis (various published series) (nach YVONNE MACILWAINE von uns vervollständigt)

Außer der E v r ist wie wir oben schon angaben (S 126) die E verrucosa simplex (E v s) anzuführen die vom morphologischen Befund aus betrachtet nicht minder zur Entwicklung einer E p disponiert Da aber die E v s in den mittleren Lebensjahren ihrer Häufigkeit nach weit hinter die E v r zurücktritt kommt sie als Vorgänger der E p nur in den höheren Lebensaltern in Frage
ologe
vität
chen
oder
noch sind ... gesagt! Das ist sachlich ... nach ...

weitere Kombination kommen E k fall an E p klinisch wie anatomisch zur Beobachtung mit *gleich e t* r E krankung an zwei verschiedenen E Formen Hierher gehoren l t ielfach erwahnten Übergangs formen die sich wieder beso l eit) l e Zusammentreffen von E ver rucosa rheumatica + E p b l n l ch histologisch solche Ver wirrung stifteten

Dieser kurze Überblick E p niemals eine intakte und ortlich und zeitlich sekundare ler aufgepfropfte Erkrankung ten und eingeleitet In Kon sequenz unserer obigen Darl t l lis Gros aller menschlichen Falle von E p bis heute n oll l he Ansiedlung von Bakterien das gleichzeitige Vorliegen t) n oder hirino en E voraus setzt oder ob Bakterien l alt arben zum Haften kommen

2 M kroskopischer Befund

Der klassische Befund e leer sa der alten Pathologen ist heute noch derselbe Wir l ler fr l lreibungen nur weni anzu fugen Die Bevorzugung l innl her l ts der Klappen des linken



a a dert h alten u l neuen Angaben uber

u
190
91
sam
Aus
Leg
bezeichnet

a

zugt mittlere Lebensalter, tritt im Kindesalter praktisch nie, im Alter unter 20 und uber 50 Jahre nur selten auf Sie hat Ende des ersten und ebenso Ende des zweiten Weltkrieges starker bei Soldaten als bei der Zivilbevolkerung eine all [illegible]

[illegible]

antibakteriellen Therapiemoglichkeiten nimmt sie eine bevorzugte Stellung im arztlichen Interesse der Klinik ein Ja fur den klinisch tatigen Arzt ist die E p gemeinhin die wichtigste Form der Herzklappenentzündungen Sie galt bis in neuerer Zeit als das offensichtlich subakute oder chronische Stadium einer akuten bakteriellen Entzundung LIBMAN zog empirisch die Grenze zwischen akut und subakut nach Ablauf der 6 Krankheitswoche Die Willkürlichkeit einer solchen Grenzziehung steht fur uns weniger zur Kritik als die darin versteckte weitere Willkurlichkeit, klinisch den Krankheitsbeginn nur einigermaßen sicher erkennen und festlegen zu konnen Hier liegt der großere Irrtum Wichtiger erscheint uns die spate und erst neuere Erkenntnis, daß die E p nur ausnahmsweise aus einer akuten bakteriellen E, vielmehr ganz uberwiegend aus anderen, nichtbakteriellen Endokarditisformen hervorgeht Als solche vorangegangene und in diesem Sinne primare E ist die E verrucosa rheumatica (E v r) zu nennen Ihre Bedeutung und Haufigkeit als Vorlaufer der E p verdeutlicht die Tabelle

Tabelle

Authors	No of cases subacute endocarditis	Percentage with ASCHOFF bodies
CLAWSON and BELL (1926)	61	11 5
GROSS and FRIED (1937)	30	30 0
BUCHBINDER and SAPHIR (1939)	40	37 5
[illegible]	35	40 0
	60	45 0
	26	46 0
	10	100,0
LIBMAN (1947)	1000	25—45 10—20
HADFIELD and GARROD (1942)		80 0
LAWS and LEVINIE (1933)	148	29 0
STEIGER (Nauheim) (1943)	344 (Mitralstenose)	
SAPHIR (1946)	70	48,5

Incidence of ASCHOFF bodies in subacute bacterial endocarditis (various published series) (nach YVONNE MACILWAINE, von uns vervollständigt)

Außer der E v r ist, wie wir oben schon angaben (S 126) die E verrucosa simplex (E v s) anzufuhren, die vom morphologischen Befund aus betrachtet nicht minder zur Entwicklung einer E p disponiert Da aber die E v s in den mittleren Lebensjahren ihrer Haufigkeit nach weit hinter die E v r zurucktritt, kommt sie als Vorganger der E p nur in den hoheren Lebensaltern in Frage Weder kann der Kliniker wahrend der Erkrankung an E p noch der Pathologe makroskopisch am Sektionstisch eine Angabe uber Ausmaß Grad oder Aktivitat dieser vorangegangenen E einer jetzt an E p erkrankten Herzklappe machen [illegible] beide imstande, etwas über den Beginn der vorangegangenen E oder [illegible]

[illegible] (S 186) und klinischer Bedeutung (S 196, [illegible]) diese Frage [illegible]

rucosa rheumatica — E p beziehen und pathologisch histologisch solche Verwirrung stifteten

Dieser kurze Überblick verdeutlicht daß eine E p niemals eine intakte und

sequenz unserer obigen Darlegung steht hierbei fur das Gros aller menschlichen Falle von E p bis heute noch völlig offen ob solche Ansiedlung von Bakterien das gleichzeitige Vorliegen und Bestehen einer serosen oder fibrinosen E voraussetzt, oder ob Bakterien auch auf alten Klappennarben zum Haften kommen

2. Makroskopischer Befund.

Der klassische Befund einer E heute noch derselbe Wir haben fugen Die Bevorzugung des ma



Abb 76 Typische Endocarditis ulcero-polyposa der Aortenklappen mit sich relativ weichen polypösen Auflagerungen sowohl am Klappen wie am Schließungsrand und der ganzen Klappenplatte Gleichzeitig deutliche Quellungssklerose des Klappenrand s und Verwachsung der Aortencommissuren

Herzens besteht auch heute unverandert die alten und neuen Angaben uber

beider Klappen Aorta und Mitralis allein oder zusammen (CLAWSON und BELL

, Thromben wenig Bedeutung gezollt oder deren feste oder harte, oft knorpelartige, brockelige Beschaffenheit allein auf die Organisation solcher angeblicher Thrombenmassen bezogen — Eine Beachtung fand die Frage, ob und in welchem

Ausmaß ulceröse Prozesse bei E. p. auftreten, im neueren Schrifttum nicht mehr.

Manche Beobachter bezeichnen das Vorkommen von Klappengeschwüren bei der E. p. als selten oder als Ausnahme. Unsere mikroskopischen Ergebnisse werden zeigen, daß stets und regelmäßig Geschwürsbildung vorhanden war oder ist, auch wenn sekundäre Vernarbung sie zunächst verdeckt. — Ferner wurden vereinzelte Hinweise gegeben, daß eine E. p. nur oder mit Vorzug kongenital mißbildete Aortenklappen, nämlich solche mit nur zwei statt drei Taschen befällt — ein Gesichtspunkt, der heute ganz an Bedeutung verloren hat — und die Frage erörtert, ob eine Verschmelzung von 2 Aortenklappen auch durch den Entzündungsprozeß bei E. ulcerosa zustande kommen kann (BISHOP und TRUBEK



Abb. Typische Endocarditis ulcero-polyposa der Aortenklappen mit großer Verunstaltung der einen (links), die sowohl alte derbe knorpelartig harte Exkreszenzen als auch frischere kleine Wärzchen aufweisen. Die eine Aortenklappe (rechts) zeigt einen bohnengroßen schon vernarbten Defekt der Klappenplatte (sog. Klappenperforation). Auch hier starke Quellungssklerosen des Klappenrandes und der ganzen Klappenplatte.

1936, GROSS 1937, KOLETSKY 1941, 1943). Hiernach kann beides vorkommen. Die differentialdiagnostischen Kriterien soll das Schema veranschaulichen, das wir der Veröffentlichung von KOLETSKY (1943) entnehmen (S. 58).

Unser *eigenes Untersuchungsmaterial* setzt sich zusammen aus 47 Fällen. Die überwiegende Mehrzahl betraf das Alter zwischen 40 und 50 Jahren (15 Fälle) und oberhalb des 51. Lebensjahres (13 Fälle), vereinzelte unter 20 (2 Fälle), zwischen 21 und 30 (8 Fälle), zwischen 30 und 40 (9 Fälle). In 14 Fällen war schon makroskopisch an der von der E. p. betroffenen oder an den anderen Herzklappen eine chronische oder rezidivierende E. verrucosa rheumatica erkennbar. In 7 Fällen — und interessanterweise in allen Fällen über 50 Jahre — war makroskopisch eine E. verrucosa simplex oder eine Zwischenform zwischen dieser und einer E. p. diagnostiziert worden. So bestand hier schon am Sektionstisch der Verdacht, daß in diesen Fällen aus einer primären E. verrucosa simplex sekundär eine E. p. entstanden sei.

3. Mikroskopischer Befund

Aus unserer bisherigen Darstellung der E. p. geht hervor, daß sie nach Schrifttum und eigener Beobachtung nach Anamnese oder makroskopischem Befund häufig auf vorangehende, bestehende oder schon abgelaufene nichtbakterielle E.-Formen aufgepfropft ist. Darum ist ihre Histologie so komplex. Eine Entwirrung gelingt nur durch Vergleich mit den einfachen, von uns schon geschilderten Formen der E. Wir gliedern die Darstellung der komplizierten mikroskopischen

Befunde unserer histologisch verarbeiteten 38 Falle von E p dementsprechend nach der Frage ob und wie oft wir histologische Strukturbilder vorfanden die fur E serosa E verrucosa simplex der E verrucosa rheumatica charakteristisch sind Da die E p primar meist nur eine Klappe — uberwiegend die Aortenklappe — befallt aber dann kontinuierlich oder durch sog Abklatsch das vordere Mitralsegel ergreift eignen sich zum Studium des Beginnes einer E p besonders diese Abklatsch E Ferner stehen fur die Erfassung des Beginnes benachbarte makroskopisch von Excrescenzen freie Abschnitte einer betroffenen Klappe zur Verfugung

Serose Entzundung Eine flachenhafte Ödembildung mit Kollagenschwund und Zell und Kernuntergang liegt in allen von Excrescenzen oder Polypen betroffenen Herzklappen bald im Subendothel bald in tiefen Schichten benachbarter Klappenabschnitte vor Nur wird die von uns oben bei der E serosa beschriebene reine Form selten angetroffen (Abb 78 u 79) Vielmehr zeigt die serose Durchtrankung unscharfe Begrenzung teilweise schon fibrinose Insudation bei oberflachlicher Warzenbildung Wucherung von Histiocyten oder Fibroblasten oder beginnende Hyalinbildung oder wir finden Übergang in Granulationsgewebe und dann auch gelegentlich Infiltration durch Granulocyten Dabei ist das Verhalten der Grundsubstanz außerordentlich wechselnd von homogener Beschaffenheit und Farblosigkeit bis zu feinkorniger Granulierung wolkiger Basophilie und Vacuolenbildung Es gibt keine von einer E p betroffene Herzklappe bei der solche Befunde einer umschriebenen E serosa fehlen

Fibrinose Entzundung Bei keiner anderen E Form ist eine flachenhafte fibrinose Insudation des Subendothels in solchem Ausmaß zu beobachten wie bei der E p Entsprechend der Große der Excrescenzen und Polypen die ja oft eine Lange von mehreren Zentimetern aufweisen ziehen an deren Oberflache saumartig breite Bander entlang aus Fibrin und Nekrose (Abb 80) Sie zeigen auffallend gleiche Breite und meist ebenso auffallend scharfe Grenze nach der Tiefe Wohl nach dem Alter des fibrinosen Insudats nach Maßgabe des Beginnes oder einer schon fortgeschrittenen Nekrose findet sich bei Azan Farbung noch der leuchtend rote Farbton oder ein schmutziges Rot oder Violett Ebenso wie bei der flachenhaften serosen Entzundung der E p finden wir hier selten die reine Form der [illegible] alle folgenden Übergangsstadien [illegible]

[illegible]

und geschwollenen Histiocyten Außerdem lassen sich in ihm in sehr wechselndem [illegible]

[illegible]

[illegible] Oberflache [illegible]
dungsthromben (Abb 81) — [illegible]
zundung konnen wir sowohl [illegible]
Außen und Innenflache der [illegible]
an der Oberflache eines Klap[illegible]
E fibrinosa beschriebenen Typ und besteht dementsprechend nur aus erhaltenem oder nekrotischem Fibrin ist also noch frei von Bakterien oder Granulocyten

Rheumatische Entzundung Diese ist im Gegensatz zur serosen und fibrinosen Entzundung keine obligate Erscheinung der E p Wohl finden wir Histiocytenwucherung Fibroblastenvermehrung und capillare wie auch dickwandige Gefaße wie wir gleich weiter unten zu schildern haben Die morphologische Trias der rheumatischen Entzundung ist also insoweit im morphologischen Bild der E p schon vertreten Aber einmal fehlt im Gros der von uns untersuchte[illegible] die

Ausmaß ulceröse Prozesse bei E p auftreten im neueren Schrifttum nicht mehr

Manche Beobachter bezeichnen das Vorkommen von Klappengeschwüren bei

Hinweise gegeben daß eine E p nur oder mit Vorzug kongenital mißbildete Aortenklappen nämlich solche mit nur zwei statt drei Taschen befällt — ein Gesichtspunkt der heute ganz an Bedeutung verloren hat — und die Frage erörtert ob eine Verschmelzung von 2 Aortenklappen auch durch den Entzündungsprozeß bei E ulcerosa zustande kommen kann (Bishop und Trubek



1936 Gross 1937 Kolftsky 1941 1943) Hiernach kann beides vorkommen Die differentialdiagnostischen Kriterien soll das Schema veranschaulichen das wir der Veröffentlichung von Koletsky (1943) entnehmen (S 58)

Unser *eigenes Untersuchungsmaterial* setzt sich zusammen aus 47 Fällen Die überwiegende Mehrzahl betraf das Alter zwischen 40 und 50 Jahren (15 Fälle) und oberhalb des 51 Lebensjahres (13 Fälle) vereinzelte unter 20 (2 Fälle) zwischen 21 und 30 (8 Fälle) zwischen 30 und 40 (9 Fälle) In 14 Fällen war schon makroskopisch an der von der E p betroffenen oder an den anderen Herzklappen eine chronische oder rezidivierende E verrucosa rheumatica erkennbar In 7 Fällen — und interessanterweise in allen Fällen über 50 Jahre — war makroskopisch eine E verrucosa simplex oder eine Zwischenform zwischen dieser und einer E p diagnostiziert worden So bestand hier schon am Sektionstisch der Verdacht daß in diesen Fällen aus einer primären E verrucosa simplex sekundär eine E p entstanden sei

3 Mikroskopischer Befund

Aus unserer bisherigen Darstellung der E p geht hervor daß sie nach Schrifttum und eigener Beobachtung nach Anamnese oder makroskopischem Befund häufig auf vorangehende bestehende oder schon abgelaufene nichtbakterielle E Formen aufgepfropft ist Darum ist ihre Histologie so komplex Eine Entwirrung gelingt nur durch Vergleich mit den einfachen von uns schon geschilderten Formen der L Wir gliedern die Darstellung der komplizierten mikroskopischen

echte rheumatische von pseudorh umatische Entzundung zu trennen Auf Grund solcher mikroskopischer A alyse teilen wir un ere Falle in solche bei denen in der von einer E p betroffe en Herzkl pp ichere rheumati che Narben oder noch floride rheumatische E tzundung v il en Die zweite Gruppe umfaßt Falle, bei denen in der von e ner E p bet nen Herzklappe keine mikroskopischen Anzeichen fur abgelauf e oder beste l le rheumatische Erkrankung erkennbar sind dagegen eine an lere Herzklap p elben Herzens floride rheumatische Erscheinungen bietet



Abb 80 Aortenklappe 2 J 3 (E ul ro polyposa) Typ er Klappenpolyp t fl chenhafter f r e Entzündung an d r well gen Oberfl che Innerhalb d s f br nös n I s lat s d n r sparliche Absch id gs tl ron ben aufweist zahlreiche Kokkenhaufen Erst beg nnend Granulationsgewebsbildung Polypen.

I 1 Rheumanarbe + E p 12 Falle
2 Rheumarezidiv + E p 4 Falle
II 1 E p der einen Rheumanarbe der anderen Herzklappe 4 Falle
2 E p der einen Rheumarezidiv der anderen Herzklappe 6 Falle
III Keinerlei Zeichen fur Rheumanarbe oder Rheumarezidiv 12 Falle

Granulierende Entzundung Wenn man das histologische Gesamtbild einer voll ausgepragten E p ins Auge faßt so stellt es — wie wir schon erwahnten — einmal den Zusammenschluß der ebengeschilderten einzelnen Entzun lungsformen und erscheinungen dar Zusatzlich aber findet sich ein *Granulationsgewebe* mit allen wechselnden Charakteristica eines solchen Wahrend die serose Entzun du nu ge Klappenschichten ab und erreicht niemals die Klappen oder Ansper ... Sie grenzt an die beschriebenen Bander nekrotischen Fibrins oder an deren Histiocytensaum Sie setzt sich zusammen aus Granulocyten Lymphocyten Histiocyten und Fibroblasten und meist sehr zahlreichen Capillaren Das Verhalten der elastischen Fasern wechselt Nur in Ausnahmefallen ist ... tische

typische Anordnung dieser Trias zum andern ist stets mehr als diese vorhanden, *namlich ein Granulationsgewebe* *Es gibt Falle oder Polypen, bei denen* Teilstucke vollig das Bild einer E verrucosa rheumatica bieten Aber es verhalten



nze Oberflache und große Teile ...chenhaftes fibrinöses Insudat ...n Schließungsrand zu Klappen (30)

sich eben nur Teilabschnitte so Zwar beobachten wir gelegentlich im Schnitt ein fibrinoses Insudat mit typischer Palisadenstellung von Histiocyten an der Basis (Abb 82 u 83) Aber weiter in der Tiefe folgen dann entzündliche Infil



Abb 79 Starke Vergrößerung eines Teilausschnittes von Abb 78 Die beiden Warzen zeigen typische seröse Entzündung mit Untergang von Kernen und Fasern links mit erhaltenem Endothel rechts mit beginnendem fibrinösem Insudat und Endothelverlust (80 ×)

tration oder Granulationsgewebe Dann uberschneiden sich alle Entzündungsformen der E in ungeordneter mosaikartiger Zusammensetzung Es gelingt trotzdem — allerdings erst nach eingehender und recht muhevoller Untersuchung zahlreicher Klappen und Polypenabschnitte — mit weitgehender Sicherheit

echte rheumatische von pseudorheumatischer Entz n lung zu tre ien Auf Grund solcher mikroskopischer Analyse teilen ir u ere Falle ir l be bei denen in der von einer E p betroffenen Herzkl r herz rheumati h Narben oder noch floride rheumatische Entzundung v l en Die zweite Gruppe umfaßt Falle bei denen in der von einer E p betr Herzklappe keine mikroskopischen Anzeichen fur abgelaufene oder best rheumati che Erkrankung erkennbar sind dagegen eine andere Herzklapp in n Herzens floride rheumatische Erscheinungen bietet



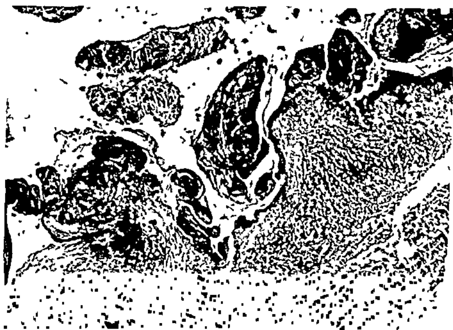
Abb 80 Aort klappe J (F ul ero-polyposa Ty r Klappenpolyp t h haltiger Entzündung an d r welligen Oberfl ch Inn rha b des fibrinösen E udat d s nu spart ie Absch lun ... zahlreiche K kk nhaufen Er t beginn Granulat gew bilden im Inn rn d s Polyps

I 1 Rheumanarbe — E p 12 Falle
2 Rheumarezidiv — E p 4 Falle
II 1 E p der einen Rheumanarbe der anderen Herzklappe 4 Falle
2 E p der einen Rheumarezidiv der anderen Herzklappe 6 Falle
III Keinerlei Zeichen fur Rheumanarbe oder Rheumarezidiv 12 Falle

Granulierende Entzundung Wenn man das histologische Gesamtbild einer voll ausgepragten E p ins Auge faßt so stellt es — wie wir schon erwahnten — einmal den Zusammenschluß der eben geschilderten einzelnen Entzundungsformen und erscheinungen dar Zusatzlich aber findet sich ein *Granulationsgewebe* mit allen wechselnden Charakteristica eines solchen Wahrend die serose Entzun

Klappenschichten ab und erreicht niemals die Klappen oder Polypenoberf. Sie grenzt an die beschriebenen Bander nekrotischen Fibrins oder an deren Histiocytensaum Sie setzt sich zusammen aus Granulocyten Lymphocyten Histiocyten und Fibroblasten und meist sehr zahlreichen Capillaren Das Verhalten der elastischen Fasern wechselt Nur in Ausnahmefallen ist das elastische

Fasersystem noch in größeren Abschnitten erhalten Meist ist die elastische Lamelle völlig aufgesplittert in zahlreiche eng parallel oder weit auseinander gelegene Fasern Oder letztere sind auf wechselnd große Strecken unterbrochen Bei fortgeschrittenen Fällen fehlen sie weitgehend und sind nur noch als kleine Bruchstücke vorhanden (Abb 84 u 85) Das Verhalten und Vorhandensein von elastischer Lamelle und elastischen Fasern der subendokardialen Schicht ist von ausschlaggebender Bedeutung für Fortschreiten und Ausmaß der *Nekrose* Diese bleibt so lange auf das Subendothel und die hier gelegenen breiten Fibrinbänder



beschränkt als noch elastische Fasern als „Grenzlamelle" vorhanden sind und als solche wirken Sind die elastischen Fasern der ehemaligen elastisch fibrosen

Bestand der grobanatomischen

und Schwund der elastischen

Fasern kommt ... ß von Klappengewebe oder Klappenperforation Denn die oft mächtigen, polyposen „Excrescenzen" und „Vegetationen" sind in der Worte ureigenster Bedeutung „herausgewachsenes", „vegetiertes" Klappengewebe und keine durch Abscheidung aus dem strömenden Blut erfolgte Thrombenbildung! Das beweisen die in allen den bizarren Auswüchsen der Polypen vorhandenen Bruchstücke elastischer oder kollagener Fasern

Abb 8 Aortenklappen 49 J ♂ (E verrucosa rheumatica der Mitral- und Aortenklappen und E ulcero-polyposa) Kombination von warzenförmiger E serosa (links) mit E fibrinosa und flächenhaften fibrinösem Oberflächenexsudat (Mitte) und massigen Abscheidungsthromben (rechts) (30 x)



Abb 83 Starke Vergrößerung eines Teilausschnittes von Abb 8 [illegible] Warze [illegible] dat an der Oberfläche und teilweise in der Tiefe sowie deutliche Proliferation [illegible] typisches rheumatisches Rez [illegible]

oder Silberfibrillen oder alter Klappengefäße sowie der oberflächenparalle[illegible] lauf dieser Gewebselemente (Abb 86) Die oft mächtige Größe und [illegible]

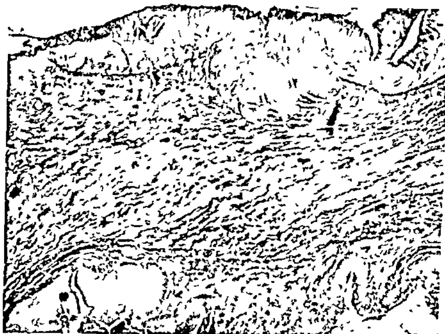


Abb 84 Aortenklappen 36 J ♂ (E ulcero-polyposa) Flächenhaftes fibrinöses Insudat an der Oberfläche und Unterfläche des Polypen Elastica Färbung Fragmentation und Aufsplitterung der elastischen Lamelle die inmitten des fibrinösen Insudates liegt als Beweis daß es sich nicht um Thrombenablagerungen, sondern um ein Gewebsinsudat handelt (90 ×)



Abb 85 Starke Vergrößerung eines Teilausschnittes von Abb 84 Elastica Färbung Völlige Aufsplitterung der elastischen Lamelle innerhalb des fibrinösen Insudates Zahlreiche Fragmente elastischer Fasern liegen verstreut in Fibrin (360 ×)

Polypen wird bestimmt von Entwicklungsgrad und Mächtigkeit des Granulationsgewebes im Polypenstock, und zwar mehr von Histiocyten und Fibroblasten

wucherung und Gewebsneubildung als von der leuko oder lymphocytaren Infiltration Diese Neubildung von Granulationsgewebe uberwiegt gewohnlich die Nekrose Nur hier und da haben wir vollige Oberflachen und Tiefennekrose

Bezirke Daraus geht hervor daß eine sekundare bindegewebige Organisation solcher Nekrosen nicht eintritt jedenfalls nicht wenn sie statt im Granulationsgewebe im hyalinsklerotischen Gewebe des ehemaligen Klappengrundstockes



Abb 86 Aortenklappe 49 J d (E ulcero-polyposa) El t a Farbun mit schwerster Zerst run Auffaserung und teilw iser Verdoppelung der elastis hen Fasern deren End n noch in das aufgebrochene fibr iose Insud t hineinfuhren (30)

erfolgten Es ist derselbe Vorgang den wir in anderen Organen mit hyalin sklerotischem Gewebe bei Eintritt von Nekro man zunehmende Neubildung kollagener Ausheilung haben wir nie beobachten k histologischen Untersuchung ab um zu jener Stelle eines Polypen an der Oberfla Krypte noch oder wieder neu eine kleinumschriebene Fibrinwarze oder ein flachen haftes Fibrinbeet findet Das ist auch der Fall bei langdauernd mit Antibiotica behan lelten n l k l n sel fieberfrei gewordenen Erkrankungsfallen

keit

sind am *gleichen* Paraffinblock die Nachwe nicht gleichzeitig ausfuhrbar Die Sprodigkeit alter mit Sklerose einhergehen ler *Dicke* Einzelbakterien So scheitert der exakt en un l es ist histologisch vorzuheben daß

ein dichtes Gewirr feiner elastischer Fibrillen die aus der Klappe in senkrechter Richtung bis an die Oberfläche der Auflagerung emporsteigen. Damit ist der Beweis erbracht, daß es sich hier nicht um eine echte thrombotische Auflagerung handelt, sondern um eine alte bindegewebige Verruca ... Die fibrinöse Durchtränkung dieser Gewebsbestandteile ist indes eine so weitgehende, daß es schwierig ist die beiden Komponenten zu trennen (S. 23). Diese ausgezeichnete Beschreibung von SIEGEL hat heute nach 30 Jahren sowohl für die E. verrucosa simplex ...

logische Gleichartigk ...

"They are essentially ...

(1926) teilen zunächst ...

rheumatica in E p ...

akuter bakterieller E ... bei 80 Sektionsfällen ...

found in the leaflets in acute rheumatic ...

thromben ... CLAWSON, BELL und HEITZELL ...

74 Fällen von E p vor ... 31mal in der Anam...

34mal fand sich eine starke alte Klappenverdickung, 40mal keine klinischen oder anatomischen Zeichen einer alten Klappenerkrankung. Mikroskopisch beschreiben sie nur 32mal Ulzeration, 25mal Verkalkungen "in the thrombotic material and in the old hyalin scar tissue". "Calcium is frequently found in definitely active vegetations and even in association with bacteria. In Dreiviertel der Fälle auch "small firm vegetations of the rheumatic type". Sie machen ferner exakte Angaben über die unterschiedliche Lokalisation rheumatischer und bakterieller E., die wir nicht bestätigen können. Von 46 mikroskopisch untersuchten Fällen zeigten 35 typische rheumatische Veränderungen. In der Besprechung weisen sie darauf hin, daß kein scharfer Unterschied besteht zwischen "bacterial lesions and rheumatic ones" und ferner "The study of serial sections from early cases ... gives one a strong impression, that the inflammation begins with ...

tation (S. 228). LIBMAN ...

Kommunplantation wie die ...

toren und fand in 10–20% ...

en E ... betr ... Polypen ... Granu ... T ... ab ... nen ... and ... h

... apheren ...

tionsgewebe. In 7 Fällen fand ...

mit streptokokkenhaltigen Fibri...

Exsudat offensichtlich ganz ode...

Klappengefäßen (S. 377). D...

tiefen Valvulitis, von denen die ...

nach der Klappenoberfläche zur ...

HUGUENIN und ALBOT (1930) sind der Anschauung, daß bei der E. verrucosa rheum... ... von Ep... ...senzell ... ...t und an... ...h unver... Annahme ...en Auch ...e, treten ...ntchen Die Ep... ...n Beob... ...errucosa ...ß unt ... waren Er... ...in den die ... ...sind, und ...aus Lenta ...eitgehende ...ld ung und ...ns nur in ...r Abwehr ...) 2 E. ... E. rheu... ...nsformen ... von La...

valvulite initiale (S 15) die wir schon oben wiedergaben (S 170)

ein dichtes Gewirr feiner elastischer Fibrillen die aus der Klappe in senkrechter Richtung bis

They are essentially thrombi which are undergoing organisation — CLAWSON und BELL

ferner exakte Angaben uber die unterschiedliche Lokalisation rheumatischer und bakterieller E die wir nicht bestatigen konnen Von 46 mikroskopisch untersuchten Fallen zeigten 35 typische rheumatische Veranderungen In der Besprechung weisen sie darauf hin daß kein scharfer Unterschied besteht zwischen bacterial lesions and rheumatic ones und

uch er beoba it
dem Material von
rosa vertreten Er
tgefaße der betrof
lache der Polypen
mit einem Granu
errucosa zum Teil
d Leukocyten als
reits vorhandenen

tieten Valvulitis
nach der Klappe
HUGUENIN und A

fur ihn ist die primare Ze

Oberflache der Kn tchen
E p
Beob
ucosa
unter
Fr

Beobachtung empirisch erschlossen weil solche Embolien typische anamische Infarkte meist ohne eitrige Einschmelzung hervorzurufen pflegen Zu dieser Auffassung paßt die weitere Erfahrung daß bei E p grobanatomische Zeichen

schauung die Milz bei E p am Sektionstisch uberwiegend nur die Zeichen der Stauung und mikroskopisch nur in einem Teil der Falle eine Reticulumzell vermehrung Wir werden auf die Frage Sepsis bei der E p spater erneut ein zugehen haben

Unter den Organen die am haufigsten von anamischen Erweichungen und anamischen Infarkten betroffen sind stehen Milz Nieren Gehirn und Mesen
liegen vor von CLAWSON
BUDAY (1929) NATHAN

G
in
N
Ki
en
de
htige
Ver
raux

der Basi
Entzünd
lare Thr
echten Embolien « mais nous les considerons comme relativement rares et *n acceptons pas qu elles régissent de façon* habituelle la marche de la maladie»

zosischen Forscher berechtigt wie wenig Muhe verwendet wurde Embolie von
der und das Mißverhaltnis der
eren Unsere *eigenen Unter*
weit wir vorausgreifend schon
und WOLF fur einen Teil der
Das gilt besonders auch fur
solch vorlagen
ohne Embolie
gefu falls eine
Arte dung wie
bei reis auch
die dern auf
Gru VOLHARD
(personliche Mitteilung) konnte mehrere Falle beobachten bei denen die Trommel schlegelfinger durch Penicillingabe verschwanden und auch bei Hinzukommen vermehrter Stauungserscheinungen nicht neu auftraten Das gleiche gilt fur die sog embolische Herdnephritis LOHLEIN auf die wir gleich noch einzugehen

haben Dasselbe meint wohl auch TSCHILIKIN (1930) mit seinem Hinweis, daß es eine vasculäre Form gibt, bei der die Gefäßveränderungen überwiegen trotz bestehender E Es liegen also nicht nur Hinweise, sondern Befunde vor für eine berechtigte Annahme, daß einmal bei E p andere Gefäßbezirke als das Herz vom

Rec

die

Bed

in welchem zeitlichen Verhältnis die Erkrankung der Herzklappe und der peripheren Gefäßwand zueinander und zur gemeinsamen Krankheit stehen, kann zunächst nur aufgeworfen und muß

Klärung zugeführt werden — Zum gleich

tischen *Aneurysmen*, die wir nach der

Rande erwähnen [STENGEL und WOLFERTH

und GORR (1949)]

Die Beteiligung der *Nieren* bei E p ist so altes klinisches und anatomisches Erfahrungsgut und seit den Befunden von BAEHR (1931) besonders im Blickpunkt des Interesses, daß wir auch hier nur einige prinzipielle Fragen anführen Die Angaben über die Häufigkeit von diffuser Glomerulonephritis und von Herd nephritis Lohlein schwanken im Schrifttum nach Maßgabe der Zahl der Fälle und der Beobachtungszeit CLAWSON und BELL (1926) fanden unter 80 Fällen von E p in 58% eine Herdnephritis, BELL (1932) unter 67 Fällen in 64,8% eine diffuse Glomerulitis, in 52,8% eine embolische oder fokale Glomerulitis BRASS (1949) unter 130 Fällen in 56 Fällen eine LOHLEIN Nephritis (s später) Bei den Befunden und in der Deutung der Histologie der Herdnephritis scheint sich erst allmählich eine Revision der alten Anschauungen anzubahnen

zwischen Größe der Vegetationen und Auftreten
bei gonorrhoischer E des *rechten* Herzens beobac
Niere nicht sicher nachweisbar w

rm
of

ße
IN

haufgke t be akuten nd
embol sche Genese d r

Da wir hier die E und nicht die Nephritis zu besprechen haben verzichten wir

Substrats an Herzklappe und Glomeruluscapillare wie auch an Arterienwanden weiterer Gefaßbezirke hervorhebt

Von den *ubrigen Organen* die haufiger eine Mitbeteiligung bei E p zeigen

und proliferative Gefaß*wand*entzundungen aufze gen konnten Keiner dieser Forscher und auch wir selbst nicht leugnen das Vorkommen von echten Embolien Eine Entscheidung ist jedoch heute noch nicht zu treffen ob sie einen großen oder — wie wir mit BRASS annehmen — nur einen sehr kleinen Raum ein

der E verlegt wird (LIBMAN ISTAMANOWA BRASS)

Es mag verwunderlich erscheinen daß wir das *Myokard* an letzter Stelle auffuhren Dies entspricht jedoch seiner Bedeutung in der Reihe der mitbeteiligten anderen Organe bei der E p Auf Vorkommen und Haufigkeit rheumatischer Granulome haben wir schon hingewiesen (S 176) Als weitere Befunde werden Coronarveranderungen und embol en mit Muskelnekrosen und interstitielle Myokarditis beobachtet

[illegible]

Absceßchen", teilweise mit intravasalen Bakterien. Es ist nun bedeutsam, daß er solche Herde nie bei „echten Viridansfällen", sondern ausschließlich bei anderen Erregern vorfand. Er nimmt hier echte Embolie oder metastatische Keimansiedlung an (S. 57).

Unsere *eigenen Untersuchungen* des Herzmuskels betrafen 15 Fälle und jeweils 5 Stücke [illegible]

Überblicken wir abschließend nochmals die Befunde in den verschiedenen Organen und ihre Beziehung zur E. p., so schwindet die früher angenommene Abhängigkeit der einzelnen Organerkr[illegible]

gehörigkeit zu *einem* Krankheitsgeschehen der Gefäßwand in nur örtlich verschiedenen Gefäßprovinzen erkennen. Die Bevorzugung bestimmter Gefäßprovinzen ist dabei ebenso auffallend wie richtunggebend für weitere Forschung. Stehen doch heute noch Bakterien und ihre Toxine, andere chemisch toxische Substanzen, Protein- und Antigenwirkung auf der einen Seite, Allergie und Parallergie, sowie der nichts präjudizierende Sammelbegriff der allgemeinen „Reaktionslage" andererseits zur Erwägung.

Am Sektionstisch wie bei anatomisch-pathologischen Diagnosen werden wir zukünftig statt von „sekundären Embolien" von „begleitender thrombosierender Arteriitis und Arteriolitis" zu sprechen haben.

7. Klinische Bedeutung.

Keine andere Form der E. hat so im Brennpunkt des klinischen Interesses gestanden als die E. p. Das gilt gleichermaßen für die theoretischen wie praktischen Belange der Klinik. Wir können in dem kaum mehr übersehbaren klinischen Schrifttum hier nur zu den bisherigen Lehrmeinungen, zu einigen uns wichtig erscheinenden Fragen sowie zu den klinischen Folgerungen unserer neuen Ergebnisse Stellung nehmen.

Während EDENS (1929) noch der Darstellung SCHOTTMÜLLERS (1928) und LIBMANS (1925) folgt und in vereinfachender Klarheit nach ausschließlich klinischen Gesichtspunkten die E. p. als „E. ohne Neigung zur Ausheilung" kennzeichnet — während BRUCE PERRY (1936) [illegible]

riologische Formen, aus dem Bereich
Rheumatoid" (S. 270). Sie kommt
eine E. ulcerosa auf Grund verloren
vor allem gegen Streptokokken. Die
Anergie gewichen." So kommen

ulceröse Klappenprozesse
ungen in Gelenken vor. D
ulcerösen E.", eine „septis

Diese kurzen Auszüge zeigen die große Divergenz der Einteilung und Formengrenzen, die eigentlich bei allen Klinikern ein Loslösen von der Einteilung der

genügend muß das anatomische Rüstzeug für den Kliniker sein, daß es solche Abwandlung erfuhr!

Auf Grund unserer Ergebnisse erscheint für die Klinik wichtig, daß in jedem Einzelfall einer E. p. abakterielle und sicher entzündliche Vorerkrankungen vorliegen, die erst durch eine zusätzliche Bakteriämie zu einer ulcerösen und polyposen Form gelangen.
ist das Gebot der Zuk
Antigen und Antikör
fachen E.-Formen sind — um mit SIEBECK zu sprechen — bis heute für den Kranken und den Arzt stumm. Der Anteil der latenten rheumatischen E. ist dabei hoch anzusetzen. Bakterieller Infekt und anschließende Bakteriämie

dieser so wichtigen Frage ausgebreitet und kann nur durch umfangreiche Gemeinschaftsarbeit von Fachkräften angegangen werden. Bis dahin ist ein noch weiter Weg, sind alle theoretischen und praktischen Angaben über ursächliche Zusammenhänge, ätiologische Fragen und vor allem zeitliche Begrenzungen eines Beginnes der E. p. nur Mutmaßung und entbehren jeglicher wissenschaftlicher Kritik.

Daß sogar eine E. p. für den Kliniker stumm sein kann, geht aus unserem Beobachtungsgut hervor. 9 Fälle wurden teilweise monatelang von Fachärzten mit Strophanthin auf „Myokardschaden" behandelt, ohne die E. p. zu erkennen. 4 Fälle erschienen klinisch nur als alte Vitien. Diese 13 Fälle erfuhren keine antibakterielle Therapie. Das ist $^1/_4$ unseres Materials an E. p.!

VI. Pathogenetische Faktoren der granulomatösen Endokarditis.

1. Das endogene Keimreservoir.

Voraussetzung für die Besiedlung der Herzklappen mit Bakterien ist ein Keimeinbruch in die Blutbahn. Die Frage, woher diese Keime dauernd oder inter-

Definitionskriterium angesehen wurde. Meist handelt es sich um thrombophlebitische Prozesse, bei denen die dauernde oder periodische Abgabe von Keimen ins Blut dem Verständnis keine besonderen Schwierigkeiten bereitet. Wir verweisen diesbezüglich auf die klassische Sepsisliteratur. Eine Sonderstellung in dieser Hinsicht nimmt aber die subakute bakterielle Endokarditis ein. Hier haben wir fast nie einen Sepsisherd, dessen klinischer und pathologisch-anatomischer Zusammenhang mit der Herzklappeninfektion in dem Maße evident wäre wie bei den akuten septischen Formen. Die Fälle, in denen eine klinisch nicht zu übersehende örtliche Infektion als Streuherd bei einer subakuten bakteriellen Endokarditis erschlossen werden kann, gehören zu den Ausnahmen; die Krankheit befällt fast immer Menschen, die in der Anamnese zunächst keinen Hinweis auf die Eintrittspforte der Erreger geben können. Auf der anderen Seite drängt sich der Unterschied zwischen subakuten und akuten Formen auch in bezug auf die dabei vorherrschenden Erregertypen auf: septische Endokarditiden entstehen fast immer durch Keime, die normalerweise im menschlichen Körper nicht oder nur selten vorkommen, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen (pyogene Keime), während die Endocarditis lenta zu 90% von Erregern unterhalten wird, deren Identität *mit den bei jedem Menschen normalerweise vorkommenden bedingt pathogenen* Saprophyten wir heute wenigstens für einen großen Teil annehmen müssen (Viridansstreptokokken, Enterokokken). (Eine gewisse Sonderstellung nimmt nur die Colíendokarditis ein.) Während also bei der septischen Endokarditis das Keimreservoir von akut entzündlichen Prozessen dargestellt wird, die kaum zu übersehen sind, fungieren bei der Endocarditis lenta als Streuherde entweder die normalerweise von Keimen besiedelten gesunden Schleimhäute oder gänzlich blande, dem klinischen Nachweis oft entgehende Infektionsherde, die auf Grund ihrer Unauffälligkeit und ihres überaus häufigen und multiplen Vorkommens bei Gesunden im Einzelfalle nur schwer eine Rekonstruktion bzw. rückblickende

pen

Zu

der

Mundhöhle, des Darmes usw. nur zögernd und rein diskutierend erwogen worden. Daran änderte auch die Lehre von der Fokalinfektion eigentlich nichts Wesentliches. Diese nur zögernd und vag formulierten Zusammenhänge sind in den 20er Jahren trotz ihrer Aktualität weder klinisch noch experimentell auf breiterer Basis bearbeitet worden. Schuld daran trägt die überspitzte Doktrin von dem spezifischen Erreger der Endocarditis lenta (s. Abschn. B III 5), die nur den

Streptococcus als

r Herkunft dieses

(1926) räumten

zwar das Vorkommen von transitorischen Bakteriämien auf Grund an gynäko

die Ein

e solche

Bei der dabei zu behandelnden Frage ist zunächst festzustellen, inwieweit die normale Bakterienbesiedlung der Schleimhäute sowie subklinisch ver

ngsherde der bei der

Orte feststellen lassen

enen Keime normaler

st es bekannt, daß die

e Blutplatte vergrünen

normale Mundhöhle

oder nicht verändern (ANDREWES und HORDER 1906). Die diesbezüglichen älteren Untersuchungen über diese Frage lassen im wesentlichen aber nur ein Urteil über

t die Bakteriologie
) betroffen Auch
n an Darmstrepto
kokken Eine Untersuchung die he normalen Standorte der verschiedenen Streptokokken erfassen will hat für unsere Fragestellung nur Wert wenn sie mit den neuzeitlichen Typisierungsmethoden (serologisch und biochemisch) durch

daß sie als vorläufig geklärt angesehen werden können

Die normale Mundhöhle enthält so gut wie immer vergrünende Streptokokken der Viridansgruppe Das üblicherweise untersuchte Material sind Rachen abstriche
kommen
ihnen ang
im Rache
Typen ko
Arbeit (24 Stämme aus der Mundhöhle und 54 Tonsillenstämme) fanden RABL und SEELEMANN (1949) in Bestätigung ihrer früheren Befunde erneut das Vorherrschen des Salivariusstreptococcus Enterokokken und B Streptokokken

in Polysaccharid bildende als mitis
für die Endokarditisfrage so wichtige
der gesunden Mundhöhle nicht an getroffen wird ist bereits erwähnt Die übrigen zur Viridansgruppe gehörigen Untergruppen (equinus und thermophilus) haben häufigkeitsmäßig nur eine geringe Bedeutung Vielleicht kommen die im Tierdarm lebenden Species bovinus und equinus bei Stallpersonal im Rachen durch Staubinhalation häufiger vor (RABL und SEELEMANN 1950) Gegenüber der überragenden Bedeutung der
serologisch faßbaren Gruppen in der Mundhöhle

Gesunden schwanken sehr die
nehmen (POEMER 1949) Diese
D (1950) gemacht Die übrigen
Häufigkeit offenbar wesentlich
zurück wenngleich aus der POEMERschen Arbeit ersichtlich ist daß in geringen Prozentsätzen der untersuchten Personen jede Gruppe auch in der Mundhöhle
Nur für L und F Strepto

r apikalen o teomyeliti chen
Arbeit von RABL und SEELE MANN (1950) zu erwähnen die auch hier das Vorherrschen der Salivariusunter gruppe feststellten wobei die Häufigkeitsverteilung der biochemischen Typen

Endocarditis lenta Am seltensten tritt in den Zahnherden der Typ V auf — ebenfalls in Übereinstimmung mit der Häufigkeit dieses Erregers im strömenden Blut Enterokokken werden von den Autoren in den Zahnherden etwas öfter als

Viridansstreptokokken diagnostiziert werden, deshalb läßt sich über die Häufigkeit der echten anaeroben Streptokokken heute kein sicheres Urteil abgeben (s auch SCHICK und FISCHER 1929) Schließlich sei das Vorkommen von Pneumokokken erwähnt, die nach MOSE in 16% der

MENBERG und ZÜLL (1933) geben 7,4% an

besiedlung ist sicherlich gering Uns ist nur

ditis bekannt bei dem die Infektion nach Zahnextraktion von der Mundhöhle ausgegangen war (KAPSINOW 1930) Die übrige Flora der Mundhöhle ist für unsere Fragestellung nicht von *grundsätzlicher Wichtigkeit*, weitere Angaben findet man bei GINS (1949)

dem Vorkommen nach, sondern

kken der Viridansgruppe in der

l im normalen als auch in ent

zündetem Z lnen Untergruppen der

Viridansgru der Endokarditisflora

anerkannt ereinstimmung mit den

bereits erwähnten serologischen Befunden von SOLOWEY (1942) sowie SELBIE und Mitarbeitern (1949) die Kongruenz der Typenhäufigkeit zwischen Mundhöhle und erkrankter Herzklappe betonen, widersprechen diesen Befunden die Angaben von NIVEN und WHITE (1946) sowie WHITE und NIVEN (1946) beträchtlich Der von diesen Autoren in über 40% der Endokarditisfälle aufgefundene Streptococcus s b e ist in der normalen Mundhöhle sowie im Darm nicht anzutreffen

iede zwischen den Befunden der ersten und

lich zum Teil darin daß die Untergruppen

von Autor zu Autor nach verschiedenen Gesichtspunkten abgegrenzt werden wobei durchaus verschiedene serologische und biologische Kriterien benutzt werden Wir haben auf diese Mißhelligkeiten bereits aufmerksam gemacht (Abschn B, III, 5) Eine weitere Klärung ist erst dann zu erwarten wenn die Unterteilung der Viridansgruppe vereinheitlicht ist

vor allem das Vorkommen

tandort der Enterokokken

ung haben hier wieder die

Untersuchungen von RABL und SEELEMANN nach deren Befunden der obere Dünndarm frei von Streptokokken ist Unterschiede im Vorkommen zwischen verschiedenen *Unterarten der Gruppe D* der Streptococcus glycerinaceus wird häufiger gefunden als der Streptococcus faecium Der Streptococcus lique

faciens scheint seltener zu sein Dieses Überwiegen des glycerinaceus gilt auch für das Duodenum Im übrigen kommen im Darm auch levanbildende Salivariusstreptokokken vor, und zwar lassen sie sich in erheblichen Mengen im Stuhle nachweisen, wobei allerdings ein Selektivnährboden Voraussetzung ist Unter

[illegible]

variusstreptokokken sehr schwankt daß sie aber in einigen Fällen mengenmäßig die Enterokokken sogar zurückdrängen können Die vom Darmkeimreservoir ausgehenden Infektionen betreffen vor allem die Harnwege hier überwiegen innerhalb der Streptokokkengruppe wieder die Enterokokken Ihre Anwesenheit braucht keine Krankheitserscheinungen auszulösen Sie können aber unter Umständen heftige *Cystitiden verursachen (s Abschn B, III, 4) Auch hier überwiegt* der glycerinaceus Gelegentlich findet man Viridansstreptokokken Ihr Vorkommen im Harn ist oft als Ausscheidung bei Bakteriämien zu erklären Nach RABL und SEELEMANN (1949) kommen Streptokokken in der Gallenblase selten vor Ihr Vorkommen soll in keinem ursächlichen Zusammenhang mit *Gallenblasenentzündungen stehen Es kommen Viridansstreptokokken und En-*

[illegible]

Untersuchungen (BOHMIG 1948, LINZENMEIER 1951) findet man häufig Streptokokken *in der Gallenblase* bei Überwiegen der Enterokokken

Bezüglich des weiblichen Genitaltractus schließlich haben RABL und SEELEMANN (1949) eine größere Untersuchung vorgelegt In der normalen Urethra, Vulv [illegible]
derii [illegible]
und [illegible]
kom [illegible]
Streptokokken der Gruppe A, B, [illegible]
kokken werden vor allem bei Puerperalinfektionen gefunden Im gesunden Genitale sind sie selten anzutreffen Zum Unterschied von den im gesunden Genitale vorhandenen Salivariusstreptokokken und Enterokokken, die durch Schmierinfektion ins Genitale gelangen, erfolgt hier der Infektionsweg nach Ansicht der erwähnten Autoren meist hämatogen Ausführliche Literatur findet sich bei RABL und SEELEMANN (1949) sowie ROEMER (1949)

[illegible]

rend bei der Mundhöhle der Beweis [illegible] sehr exakt erbracht werden kann, ist die Argumentation für den Darm schwerer und nur indirekt zu führen

2. Bedingungen des Keimeinbruches in die Blutbahn.

Einbrüche aus dem Keimreservoir (transitorische Bakteriämien) können bei den verschiedensten Gelegenheiten erfolgen Sie kommen nach Traumen ebenso vor wie ohne erkennbaren Anlaß bei Gesunden und Kranken Daß Strepto

[illegible]

deutungen hat man die Streptokokkenfunde in der Blutbahn richtig interpretiert als passagere Einbruche mit sehr kurzer Verweildauer im Blutstrom ohne erkennbare direkte Beziehung zu der Pathogenese der rheumatoiden und rheumatischen Entzundung Wir erwahnen als Beispiel die aufsehenerregenden Befunde von CECIL NICHOLS und STAINSBY (1929) die bei 78 Patienten mit rheumatoider Arthritis in 61% der Falle Streptokokken aus dem Blut zuchten konnten Erst die scharfe Kritik von DAWSON OLMSTEADS und BOOTS (1932) hat die seinerzeitige Bedeutung dieser Befunde zum großen Teil annulliert Ahnlich haufige Streptokokkenbefunde hatten auch SURANYI und FORRO (1928) REITH und SQUIER (1932) berichteten daß bei Patienten die als focusverdachtig angesehen werden mußten 27% der Blutkulturen positiv waren wahrend bei einer Kontrollgruppe sich nur 12% als positiv erwiesen Diese Zahlenangaben sind durchweg viel zu hoch sie konnten spater nicht bestatigt werden LICHTMAN und GROSS (1932) teilten mit daß bei den allerverschiedensten Krankheitsgruppen durchweg in 5—8% positive Blutkulturen mit unvollstandig hamolysierenden Streptokokken auftraten WEIL (1941) erbrachte in 8,5% positiven Streptokokkennachweis Diese Zahlen durften den durchschnittlich aufgefundenen Werten am nachsten kommen sie entsprechen auch den Werten die SWIFT und KINSELLA (1917) gefunden hatten Wir mochten dabei einen Unterschied zwischen Krankenhauspatienten und gesunden Personen machen Im Krankenhausmaterial sind die Blutkulturen unseren Erfahrungen nach in etwa 4—8% interkurrent positiv wahrend wir bei ambulant behandelten Patienten nur in 1—2% transitorische Bakteriamien feststellen konnten Das Hauptkontingent dieser ohne faßbare Ursache interkurrent verlaufenden Bakteriamien stellten vergrunende Streptokokken der Viridansgruppe An zweiter Stelle rangieren die Enterokokken wahrend andere Keime kaum angetroffen werden (Es ist dabei zu bedenken daß die Bewertung der Staphylokokken ubervorsichtig erfolgen sollte da sie die haufigsten Kontaminationskeime sind Sie sind jedenfalls bei passageren Bakteriamien viel seltener als die Streptokokken) Diese Befunde wurden aber seinerzeit nicht mit der Pathogenese der subakuten bakteriellen Endokarditis in

raschend großen Zahl von Patienten mit bakterieller Endokarditis in der Anamnese Zahnextraktionen oder Tonsillektomien nachzuweisen waren (KAPSINOW 1930 RUSHTON 1930 BERNSTEIN 1932 THAYER 1931 BECK 1932 WEISS 1934) Die kasuistische Literatur ist seither ins Ungemessene angeschwollen und tatsachlich hat sich die Meinung daß Bakterieneinbruche nach Mundoperationen zu einer Herzklappenbesiedlung fuhren konnen in der Klinik durchgesetzt bevor *auf breiterer Basis nachgewiesen werden konnte* daß Keime anlaßlich operativer Traumen aus dem stromenden Blut auch tatsachlich herausgezuchtet werden konnen Zwar hatte bereits SEIFERT (1925) berichtet daß bei verschiedenen Incisionen und Drainagen von Abscessen unter 204 Fallen bei 45% Bakteriamien feststellbar waren und nach Appendektomien von 43 Fallen 21% positive Blutkulturen ergaben Ahnliche Befunde hatten in England BARRINGTON und WRIGHT (1930) erhoben die nach urologischen Eingriffen Bakteriamien feststellten Fur die Mundhohle hat RICHARDS (1932) Bakteriamien beschrieben die nach verschiedener Irritation des Zahnfleisches und der Tonsillen auftraten Exakte und

... brachte aber erst 1935 die Arbeit von OKELL

atienten nach daß innerhalb der

der Falle Keime im Venenblut zu

lich um Streptokokken der Viri

dansgruppe BURKET und BURN (1937) hatten unter 204 in gleicher Weise untersuchten Fallen nach Zahnextraktionen nur 17% positive Resultate PRESSMANN und BENDER (1944) konnten dagegen bei sofort nach der Extraktion erfolgender Blutentnahme bei 83% ihrer Falle Bakteriamien nachweisen Über ahnlich hohe Prozentsatze berichtet auch ELLIOTT (1949) der bei 86% der Extraktionsfalle Bakteriamien beobachtete HIRSH und Mitarbeiter (1949) sahen in 34% der Falle Bakteriamien ROTH und Mitarbeiter (1950) bei 17 von 25 Fallen (— 64%) RHOADS (1948) bei 32% von 25 Patienten MCENTEGART und PORTERFIELD (1949) fanden bei 200 Fallen 54mal eine postoperative Bakteriamie Weitere Angaben bei PALMER und KEMPF (1939) CLA ETT und SMITH (1941) RHOADS und SCHRAM (1949) DRIAK (1950) Wir selbst stellten bei 51 Patienten in 47% positive Blutkulturen fest

schwerer Alveolarpyorrhoe 10 9% bereits vor der Operation eine Bakteriamie

... Mate al haben dies MURRAY und MOOSNICK (1941) ... *mit Alveolarpyorrhoe ließ sich nach* ...% im Arterienblut eine Bakteriamie nachweisen

FIELD dem Zustand der Schleimhaut wenig Bedeutung fur die Einbruchshaufigkeit zumessen und vor allem die Intensitat des operativen Traumas als wichtigsten Faktor betrachten (Zahl der gezogenen Zahne Dauer der Operation eventuelle Knochenaufmeißelungen usw) so ist das keineswegs ein grundsatzlicher Widerspruch Die Haufigkeit Quantitat sowie Dauer des Bakterieneinbruches hangen von beiden Faktoren ab Keiner von diesen kann aber zu Vergleichszwecken abgeschatzt werden da jeder Maßstab fehlt

hinzu (VILLARDO 1938) so daß bei Infiltrationsanasthesie durch die lokale

Barriere und die gesteigerte periphere „clearance“ die Nachweismöglichkeit postoperativer Keimeinbrüche geringer wird. In der Tat haben BURKET und BURN (1937) zeigen können, daß die Rate an positiven Blutkulturen nach Zahnextraktionen bei Verwendung von Leitungsanästhesie 15% beträgt, während die bei der Schleimhautinfiltration nur 6,5% ausmacht. Das allgemein niedrigere Ergebnis zum Unterschied der hohen Zahlen von OKELL und ELLIOTT (1935) wird zum Teil dadurch erklärt, daß die letzteren Autoren Narkose anwendeten.

Entsprechend den in Abschn. B. I, 5 geschilderten Tierversuchen ist für diese postoperative Bakteriämie ein rasches Absinken der Keimzahlen unter die Nachweisbarkeitsgrenze zu erwarten. PRESSMANN und BENDER (1944), die bei unmittelbar nach der Zahnextraktion erfolgender Blutabnahme bei 83% der Fälle Keime züchten konnten, hatten bei den 10 min nach der Operation entnommenen Proben nur noch 33% positive Ergebnisse. Über ähnliche Befunde berichten auch HIRSH und Mitarbeiter (1949). Unmittelbar nach dem Eingriff waren 34% der Kulturen positiv, nach 10 min 22% und nach 30 min noch 8%.

In allen diesbezüglichen Untersuchungen hat sich stets eine überwiegende Häufigkeit der Viridansstreptokokken feststellen lassen. So züchteten unter 28 positiven Kulturen PRESSMANN und BENDER 21mal Streptococcus viridans, 1mal γ-hämolytische Streptokokken, 4mal Staphylococcus albus und 3mal Pneumokokken. Die Ergebnisse der übrigen Autoren zeigen teilweise einen noch höheren Anteil an Streptokokken der Viridansgruppe. Wir selbst haben bei 51 Fällen von Zahnextraktionen innerhalb der ersten 3 min nach der Operation Blut entnommen und mit der in Abschn. B. I, 4 geschilderten Technik verarbeitet. Bei 24 Fällen hatten wir positive Blutkulturen (= 47%). In der vor der Zahnextraktion entnommenen Kontrolle zeigte ein Fall Pilzfäden, die übrigen Kontrollen erwiesen sich als steril. Zum überwiegenden Anteil handelte es sich bei unseren postoperativen Bakteriämien in Übereinstimmung mit der Literatur um das Auftreten von Streptokokken der Viridansgruppe (18 Fälle = 31%). Einmal züchteten wir einen α-hämolytischen Streptococcus der serologischen Gruppe A und 4mal grampositive Stäbchen, die teilweise nur anaerob wuchsen, aber keine Typisierung erlauben. In einem Fall konnten wir zwei biochemisch und kulturell divergente Viridanstypen züchten. 5mal hatten wir bei gleichzeitigem Fund von Viridansstreptokokken gramnegative Kokken der apathogenen Neisseria-Gruppe und einmal denselben Befund in Gegenwart von Pilzfäden. Reinkulturen von Neisseria haben wir nicht erlebt. Einmal züchteten wir einen zarten mikroaerophilen Streptococcus, der nicht näher differenzierbar war. Bei diesen Resultaten ist zu bemerken, daß wir keine Fälle von schwerer Gingivitis unter den Patienten hatten, wie ja auch die im Vergleich zu OKELL und ELLIOTT (1935) sehr niedere Zahl unserer Bakteriämien vor dem Eingriff zeigt. Aus unseren Befunden geht ebenso wie aus der Literatur hervor, daß entsprechend dem Überwiegen der Viridansflora in der Mundhöhle diese Keime weitaus am häufigsten in die Blutbahn eingeschwemmt werden. Die Steigerung der Zahlen bei schweren Eingriffen, Stomatitis usw. besagt zunächst nur, daß unter bestimmten Bedingungen die Bakteriämien offenbar massiger sind und etwas länger andauern. Wir müssen aber bei jedem Eingriff in der Mundhöhle mit einem Einbruch von Viridansstreptokokken in die Blutbahn rechnen. Darüber hinaus kann es nach den berichteten Tatsachen nicht zweifelhaft sein, daß eine ganze Reihe von Bakteriämien ohne jeden operativen Eingriff ebenfalls von der Mundhöhle ausgeht, wobei offenbar schon physiologische Traumata zur Auslösung des Einbruchs genügen können. Es ist erstaunlich, daß diese Ergebnisse in Deutschland zwar gelegentlich zitiert, aber kaum nachgeprüft worden sind. Versuche einer genaueren Typisierung innerhalb der Viridansgruppe fehlen leider bislang auch in den meisten aus

ländischen Arbeiten. Eine gewisse Orientierung gibt lediglich die Arbeit von PORTERFIELD (1950), der 80 aus Operationsbakteriämien stammende Streptokokkenstämme genauer zu typisieren versuchte. Unter diesen befanden sich je einmal Gruppe F und G sowie einmal ein levanbildender Salivarius, 5 Stämme

wurden als schlecht

Die gleichen Auto

l H Streptokokken,

1mal Enterokokken, 3mal bovis (nicht sicher), 3mal Streptococcus s. b. e. Typ II. Der Rest war schwer klassifizierbar. Auffällig ist, daß ein wesentlich höherer Anteil de

von 29 Stämmen) als bei den H

. hier treten also die schon erwäh

der Mundhöhle vorherrschen

r erstaunliche Anteil H

Streptokokken und die ungleiche Verteilung der dextranbildenden Stämme bei der Bakteriämie und der Endokarditis. Wir können aus diesen Befunden zwar noch nicht den Beweis führen, daß bestimmte Species, unabhängig von ihrer Häufigkeit und ihrem mengenmäßigen Anteil in der Mundhöhle, eine besondere Neigung hatten, in die Blutbahn einzubrechen oder gar die Herzklappe zu besiedeln. Die Differenzen der Typenhäufigkeit legen uns aber dringend nahe, diese Fragestellung an einem großen Krankengut nachzuprüfen.

z. B.

liche

hat I

ektor

Verteilung nach der Häufigkeit zeigt zwar noch immer das überwiegende Auftreten der Viridansstreptokokken (von 38 Fällen 12mal), aber zugleich auch andere Arten als nach Zahnextraktion. Vor allem fällt auf, daß die Rate an hämolytischen Streptokokken der Gruppe A viel höher ist als bei den Bakteriämien nach Zahnextraktion (7 Fälle unter 38). Dies ist zu verstehen, wenn man erfährt, daß das Krankenmaterial von ELLIOTT (1938) zu 64% hämolytische Streptokokken in den Tonsillen nachweisen ließ (86% davon Gruppe A, vereinzelt Gruppe B und C). Die vor der Operation angelegten Kulturen ergaben in 8,5% positive Befunde, die aber unseres Erachtens zum größten Teil als Kontamination zu betrachten sind. Die zur Tonsillektomie kommenden Patienten haben wohl in jeder Klinik einen hohen Prozentsatz hämolytischer Streptokokken in den Tonsillen, da ja die Indikation zur Operation meist auf Grund entzündlicher Veränderungen gestellt wird. Dieses konnten wir an 127 operativ entfernten Tonsillen zeigen. Bei 101 Fällen fanden wir hämolytische Streptokokken, davon 94 gleichzeitig mit vergrünenden Streptokokken (BOHMIG 1948). Trotzdem ist es bemerkenswert, daß auch von den Tonsillen die vergrünenden Streptokokken in einem größeren Anteil in die Blutbahn einbrechen. Vielleicht liegt dies am Mengenverhältnis.

Bezüglich der Bedingungen des Einbruchs aus dem Darm sind unsere Kenntnisse lückenhaft. ELLIOTT (1939) zitiert in diesem Zusammenhang eine Reihe älterer Untersuchungen, die ergeben haben, daß bei verschiedenen Versuchstieren schon die Nahrungsaufnahme genügt, um Bakterieneinbrüche aus dem Darm in die Blutbahn zu veranlassen. Ob diese aber über das Portalsystem gehen oder über die Lymphbahnen unter Umgehung der Leber, wissen wir nicht sicher. Die Leber filtert sicher einen erheblichen Teil ab. Inwieweit örtliche Entzündungsvorgänge am Darm Einbrüche begünstigen, ist auch nicht genau bekannt, wenn gleich die Arbeiten von DOLD (1934) über die Vitalinhibition hier neue Wege

gewiesen haben Interessant sind aber in diesem Zusammenhang die Versuche von KINSELLA und MUETHER (1938) die zeigen konnten, daß bei Hunden nach chirurgisch erzeugter Herzklappenverletzung die Verfutterung von unvollstandig hamolysierenden Streptokokken genugte, um eine bakterielle Endokarditis mit diesem Keim als Erreger zu erzeugen Die Identitat der verfutterten und des aus der Klappe isolierten Stammes wurde agglutinatorisch erwiesen

Es ist verstandlich, daß der am Krankenbett tatige Arzt nach diesen Erorterungen die Frage stellen wird, welche Rolle nun eigentlich die chronisch *entzundlichen Herde der Fokalinfektionslehre fur die Einbruche von Mikro*

von „Foci" die ohne
l massiver verlaufen
l die in die Blutbahn

eingedrungenen Keime — es handelt sich, wie berichtet, meist um vergrunende Streptokokken — was ihre Herkunft betrifft keineswegs mit Sicherheit dem einen oder anderen Infektionsherd zugeordnet werden konnen, da ja z B in der gesunden Mundhohle dieselben Keimarten vorkommen wie in den pathologischen Prozessen innerhalb der Mundhohle Wenn wir also eine passagere Bakteriamie von Viridansstreptokokken bei einem an chronischen periapikalen Ostitiden leidenden Patienten feststellen, ist damit ein Hinweis auch nur auf die wahrscheinliche Herkunft des Keimes nicht zu geben, um so mehr, als aus den oben erwahnten *Befunden klar hervorgeht, daß bereits die Schleimhaut der Mundhohle unter* physiologischen Bedingungen (Kauen usw) als Einbruchsort in Betracht kommt Ein anderer Weg ware die Untersuchung mittels Blutkultur einer sehr großen

mit einem großeren Unsicherheitsfaktor belastet sein) unter Umstanden konnte bei dieser Anordnung die Rate an transitorischen Bakteriamien bei statistisch signifikanten Unterschieden ein Urteil erlauben Leider fehlt eine umfassende Neuuntersuchung in der Art wie sie seinerzeit REITH und SQUIER (1932) unternommen haben Wie erwahnt, scheinen uns heute die alteren diesbezuglichen Untersuchungen nicht einwandfrei durchgefuhrt zu sein Die Tatsache, daß LICHTMAN und GROSS (1932) bei 9 außerordentlich differenten Krankengruppen

wobei z B die
„akuten Poly
hung von An

amikern, laßt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit den Schluß zu daß praktisch bei allen Menschen (bei den meisten wird sich ein chronisch entzundlicher Herd nicht ausschließen lassen) transitorische Bakteriamien vorkommen Vorlaufig besteht kein Anhaltspunkt dafur, daß außerhalb der Schleimhaute befindliche chronisch entzundliche Herde ofter zu Spontanbakteriamien fuhren als das

Auf diese Daten mussen wir uns in der Dis
„Herde" der Fokalinfektionslehre als Keim
ie sekundare Besiedlung der Klappen beschranken, wollen wir nicht in Spekulationen verfallen Nach den erwahnten
vor allem physiologische Traumata wie Kauen, zu einer Bak
ner festzustellen, daß sie
setzt sind wie die Mund
OSSLE (1939) sowie SIEG
r Herde lassen die An
assiveren Keimeinbruch

nahme

jedenfalls nicht eindeutig zu

Wenn damit gesagt wird daß wir vor allem in bezug auf die entzundete Mundschleimhaut mit Sicherheit g haufte und massigere Bakteriamien bei physiologischen Belastungen beweisen k n en so wird dies den Arzt niemals hindern durfen, alle bei einem durch eine Bakteriamie mutmaßlich gefahrdeten Patienten in Betracht kommenden Herde zu beseitigen um o mehr als diese auch ohne bakterielle Streuung durch ihre sensibilisierende Wirkung vielleicht doch einen

vie an

raftig

wird

aber den Kranken zunachst in die großte Gefahr bringen Angenommen, ein Kranker habe einen schleichenden fibrinos entzundlichen Klappenprozeß beispielsweise auf Grund eines alten Vitiums Daß es bisher durch die Spontanbakteriamien zu keiner bakteriellen Besiedlung der entzundlich veranderten Klappen und damit zum Bilde der E lenta gek mmen ist kann wie ausgefuhrt werden wird verschiedene Grunde hab en von denen die Keimmenge sicherlich eine große Rolle spielt Wird dieser Kranke nun einer Mundhohlenoperation unterzogen so ist mit einem massiveren Einbruch zu rechnen der auf Grund der hoheren Infektionsdosis eher zu einer Klappenbesiedlung fuhren wird als die Spontanbakteriamien die ja so geringe Keimzahlen aufweisen daß sie nur in besonderen Nahrboden erfaßt werden konnen Der Kliniker wird also um den Ausgangspunkt einer moglichen Gefahrdung zu beseitigen eine momentane großere Gefahr in Gestalt eines operativen Eingriffes in Kauf nehmen mussen

sichaischen Literatur immer wieder die Tendenz erkennbar Prophylaxe zu treiben, d h bei allen Fallen in denen eine Klappendisposition ' als Vorbedingung der Besiedlung angenommen werden muß (kongenitale Herzfehler alte Vitien) bei unvermeidlichen operativen Eingriffen die Bakterienstreuung durch antibakterielle Mittel zu verhindern oder herabzusetzen Lokale antibakterielle Behandlung des Operationsgebietes mit Desinfizientien ist vollig wirkungslos und setzt die Haufigkeit der Keiminvasionen nicht herab (BURKET und BURN 1937) Dementsprechend ist vor allem versucht worden, durch vor

fonamiden keine Reduktion der Anzahl der positiven Blutkulturen Sie beobachteten bei Sulfonamidgabe lediglich ein etwas rascheres Verschwinden aus der Blutbahn CLEMENT und MONTGOMERY (1945) berichten sogar über einen

der Rate an positiven Blutkulturen fest (von 18 % auf 40 %) Die Ergebnisse

bei Penicillinschutz lassen es deshalb unseres Erachtens als wunschenswert erscheinen, daß das großere Gewicht auf die Penicillingabe *nach* der Operation gelegt wird, da ja Penicillin den Keimeinbruch selbst offenbar nur unvollkommen verhindert ROTH und Mitarbeiter (1950) haben aus praktischen Gründen (Moglichkeit der oralen Verabreichung) das Aureomycin als „antibiotischen Schirm" empfohlen Einen Tag vor der

der Operation werden taglich

teilt gegeben Die Ergebnisse

Aureomycin hatten von 25 Patienten 17 eine postoperative Bakteriamie und mit Aureomycinschutz nur ein Patient Dies Resultat ist um so erstaunlicher, als nach dem Wirkungstyp allein beurteilt ein besserer Penicillineffekt zu erwarten ware (s Abschn C VII 1) Indessen spielt wohl die großere Wirkungsbreite des Aureomycins die Hauptrolle

Selbstverstandlich laßt sich die Prophylaxe nur bei einem beschrankten Personenkreis durchfuhren Die Auswahl wird also Trager alter Vitien oder kongenitaler Herzfehler bevorzugen

3. Bedingungen der Klappeninfektion.

Wir haben bereits in dem Abschnitt uber den Erregernachweis ausfuhrlich dargelegt daß Bakterieneinbruche in die Blutbahn im allgemeinen sehr schnell bereinigt werden Die Hauptrolle spielen hier die Filtersysteme des RES zweifellos aber auch die Blutbactericidie Es ist wahrscheinlich, daß diese letztere im Zuge einer langdauernden Streuung durch das Auftreten von bactericide

ken hat dieses

rage eindeutig

Tatsache, daß

die Verweildauer der verschiedenen Mikroorganismen im Blute zweifellos von

samer

Endocarditis lenta

genen Erreger der akuten Formen diesen viel besser widerstehen konnen Wir müssen daraus folgern, daß bei einer sekundaren Besiedlung einer entzundlich

für eine Klappenbesiedlung eine anatomische Klappenschädigung ist, die beim Menschen wohl immer entzündlicher Natur sein wird (seröse oder fibrinöse Endokarditis), und die beim Versuchstier wie später ausgeführt werden soll auch chirurgisch traumatisch erzeugt werden kann daß aber das weitere Schicksal

in bzw Plättchen abgedeckt werden
werden die Keime nach unseren Vor
htet Dem örtlichen Abwehrapparat
der Klappe messen wir dabei wenig Bedeutung zu Es ist ja ein Charakteristikum der serösen und fibrinösen Endokarditis daß sie histologisch gesehen, verhältnismäßig reaktionsarm verlaufen So sehen wir Fibrinbeete oder seröse Aufquellungen in gesundem Klappengewebe ohne jede Reaktion liegen Erst bei der rheumatischen Endokarditis tritt eine celluläre Reaktion auf, die sich aber in der Hauptsache an der Grenzschicht Fibrin—Klappengewebe, also in der Tiefe der Klappe, abspielt, während die Besiedlung in den oberflächlichen Schichten

karditis durch direkte ... den
nierbare „sensibilisierte ... bak
terielle Besiedlung erf... ogisch
faßbare entzündliche Veränderungen nachweisen lassen, ist also ein sekundärer Vorgang Ob die Keime sich auf der Klappe nun halten können und damit dem weiteren Verlauf ihren Stempel in morphologischer und klinischer Hinsicht aufprägen, hängt unserer Ansicht nach kaum von der örtlichen Abwehr der Klappe ab, sondern davon, ob die Keime genügend schnell vor der Blutbactericidie geschützt werden Es wird also bei schnell vernichtbaren Keimen darauf ankommen, daß die Besiedlung dann erfolgt wenn gerade ein neuerlicher Schub der Klappenveränderung ein frischer Präcipitationsvorgang einsetzt, in den die Mikroorganismen gleichsam mit hineingerissen werden Es ist unwahrscheinlich, daß an der entzündlich veränderten Klappe permanent Fibrinabscheidungsvorgänge stattfinden Sie erfolgen wahrscheinlich in Schüben Nur Keime, die die Klappe gerade zu dem Zeitpunkt eines frischen Schubes besiedeln, können sich weiterentwickeln Damit wird gleichzeitig die Ansicht ausgesprochen, daß die serösen Klappenverquellungen, die wir als entzündlich ansehen, nur dann definitiv von Keimen besiedelt werden können wenn das Endothel durch Aufbruch der fibrinösen Entzündung vernichtet wird, d h nur zu dem Zeitpunkte ihres Überganges zur fibrinösen Entzündung Hier klafft vorläufig eine Lücke, denn wir kennen bis heute keine Befunde, die den direkten Übergang bzw die ... serösen Endokarditis zur bakteriellen Klappenentzündung

Sonderstellung einnehmen sollten ... Wir haben bereits dargelegt, daß eine Anzahl bleiben, diese Lücke zu schließen von fibrinös entzündlich veränderten Klappen sich bei der bakteriologischen Verarbeitung als „besiedelt“ erweisen, d h daß die Klappenkultur das Wachstum von Mikroorganismen ergibt, obwohl im Herzblut und in der Spülflüssigkeit

keine Keime ... sind. Wir können wegen der unvermeidlichen Fehlerquellen im ... welchen Fällen diese Besiedlung eine passagere ist ... bakterielle Endokarditis entwickelt hatte ... Es kam uns nur darauf an zu zeigen, daß sich die Keime an der ... pe ansiedeln und unter Umständen länger persistieren als die Keime im Herzblut.

Es erhebt sich damit die Frage nach der Zeit, die zur Vernichtung ungeschützter Keime benötigt wird. Diese hängt zweifellos von der Infektionsdosis ab. Ob also die Keime die ersten Attacken der Blutbactericidie überstehen, ist eine Frage ihrer Zahl. Daneben spielt, wie gesagt, die Widerstandsfähigkeit gegen die Phagocytose eine Rolle. Ob eine massige Besiedlung von Keimen die Fibrin- oder Plättchenabdeckung sogar selbst hervorrufen oder beschleunigen kann, ist eine vorläufig unentscheidbare Frage. Diese Faktoren der Klappenbesiedlung können nun die verschiedensten Wertigkeiten besitzen, wodurch auch die Wahrscheinlichkeit, daß die abgesiedelten Keime persistieren werden, sehr verschiedene Grade haben kann. Bei schlechtem Phagocytosevermögen des Blutes (Komplementmangel, fehlende Immunität gegenüber dem Keim), hoher Phagocytoseresistenz des Keimes, großer Infektionsdosis und günstigem Zeitpunkt der Infektion im Hinblick auf die Klappenabdeckung ist das Bestehenbleiben der Infektion wahrscheinlich. Hohe Phagocytosefähigkeit des Blutes (durch Immunisierung erworbene bakteriostatische Antikörper, Komplementreichtum, hoher Gehalt an Normalopsoninen ...), geringe Widerstandsfähigkeit des Erregers gegen Phagocytose (fehlende Kapselbildung, schlechte Ausbildung gewisser Antigene, z. B. des M-Antigens, in der Species liegende Empfindlichkeit), torpider Klappenprozeß ohne Neigung zu Fibrin- oder sogar Plättchenabscheidung, kleine Infektionsdosis werden ein rasches Zugrundegehen der Keime zur Folge haben.

In diesem Zusammenhang taucht die Frage auf, ob bei virulenten Erregern nicht doch die Möglichkeit besteht, sich auf der *intakten* Herzklappe zu implantieren. Wir glauben diese Frage für den größten Teil der Fälle beim Menschen verneinen zu müssen. Zwar ist hier die sofortige Abdeckung durch Fibrin oder Blutplättchen nicht in dem Maße conditio sine qua non für das Angehen der In... ...len wenig pathogenen Erregern der Viridansgruppe an... ...nach pathologische Anatomie ermöglichen ... Klappe erfolgen kann ... die Vorkrankheit ... Bedingung ... direkt auslösende Ursache für die Entstehung der ... penschaden kennenlernen werden. Die experimentellen Befunde, die ... er einzigen massiven Infektion die direkte Entstehung einer bakteriellen Endokarditis ergeben, lassen keine strenge Beweisführung zu, denn zu oft sehen wir ja beim Herzgesunden seröse und fibrinöse Klappenschäden, die erst bei der genauen mikroskopischen Untersuchung zutage treten. Für die Unwahrscheinlichkeit einer Infektion der intakten Klappe spricht auch die klinische und pathologisch-anatomische Beobachtung, daß bei weitem nicht alle Septicämien zur bakteriellen Endokarditis führen. Immerhin ist es bei extremen — praktisch nur im Experimen... ...en — Infektionsdosen vielleicht möglich, eine direkte bakterielle End... ... (s. Abschn. E 4 u. 5).

...gegangen, daß die Implantation der ... er Herzhöhle erfolge. Wenn wir die Möglichkeit ... von den Gefäßen der pathologisch veränderten Klappe her ins ... men zunächst andere Voraussetzungen zu gelten. In der Tat ist es, wenn man diese Theorie akzeptiert

sehr wohl denkbar, daß kleine Emboli mit Bakterien in die Klappengefäße verschleppt werden und so von innen heraus ein Klappenabsceß entsteht Wenn auch eine prinzipielle Ablehnung dieser Theorie nicht belegt werden kann, so ist doch mit der größten Wahrscheinlichkeit anzunehmen daß Klappeninfektionen

therapeutischen Fragen gestreift Welches die Ursachen dafür sind daß in dem einen Fall die Bakteriämie im Vordergrund steht während in anderen Fällen der Verlauf ein abakteriämischer ist wissen wir nicht (s Abs 6)

4. Spezielle Bakteriologie der granulomatösen Endokarditis

Die bei bakterieller Endokarditis gefundenen Erregerarten sind ungemein zahlreich In diesem Kapitel werden wir bei den Erregern welche ganz überwiegend *akute* bakterielle Endokarditiden verursachen nur diejenigen Literaturangaben zitieren, welche sich auf die ausnahmsweise subakuten Fälle dieser Art beziehen Zu diesen Erregern gehören z B die A Streptokokken Staphylokokken, Pneumokokken, Gonokokken sowie Meningokokken Hier ist die Endokarditis fast immer ... *Krankheitsbildes* Bezüglich der ...f die Literatur verwiesen werden ...der akuten bakteriellen E ist so weit zurückgegangen ... Darstellung der speziellen Bakteriologie nicht gerechtfertigt er... karditis in akute und ...

20% und 40% bewegen (s SCHOEN und FRITZE 1949, GERMER 1951) Auch in

über die Signifikanz des bakteriologischen Einzelbefundes — und gilt auch für die Epikrise — unseres Erachtens nach nur Sache der Klinik sein kann Eine Auswertung der bakteriologischen Sektionsbefunde ist, wie in Abschn. B, II, 4 dargelegt wurde, nur im *Einzelfall zulässig, kann also nicht statistisch verwendet* werden, außerdem kommt der Großteil der Fälle erst nach antibiotischer Be...

Kasuistik und verweisen auf Abschn B, III, 4 Ältere Literatur bei REINERS (1950)

Im Vergleich zu der überwiegenden Häufigkeit der Streptokokken stellen andere Erreger bei E lenta mehr oder weniger Seltenheiten dar Die bei dieser Erkrankung angetroffene Mannigfaltigkeit der Keime ist — abgesehen von dem Überwiegen der Streptokokken — so groß, daß verschiedentlich die Ansicht ausgesprochen wurde, praktisch *jede* Species könne als Erreger in Frage kommen Hier ist Kritik notwendig Ein Teil der diesbezüglichen kasuistischen Veröffentlichungen bezieht sich lediglich auf den oftmal [illegible]

Fall als Erreger anzusprechen ist, kann nur dann in positivem Sinne getroffen werden, wenn der Keimnachweis bei klinisch eindeutigem Bild *wiederholt* gelingt, und wenn bei der autoptischen Kontrolle der Keim in der Herzklappe kulturell und histologisch nachgewiesen werden kann, wobei besonderes Gewicht auf die Ausschaltung einer agonalen Bakteriämie zu legen ist (s Abschn B, II, 1 u 4) Besonders wünschenswert ist natürlich zu Lebzeiten eine nachgewiesene immunbiologische Reaktion des Patientenserums mit dem betreffenden Stamm Diese strengen Maßstäbe sind vor allem da anzulegen, wo es sich um Keime handelt die häufig bei Kontaminationen gefunden werden (z B Micrococcus albus), oder die normalerweise als Saprophyten beim Menschen vorkommen Ein Beispiel für den letzteren Fall gibt die Streitfrage, ob die sog vergrünenden Diplokokken (RABL und SEELEMANN 1949) als Erreger der Endokarditis auftreten können Die [illegible] sind nicht [illegible] st ablehnen [illegible] nicht ausreichend begründet erscheinenden Fälle nicht zitiert

Es ist hier unmöglich, die gesamte Kasuistik (mehrere hundert Veröffent [illegible]

dings JONES (1950) gegeben

Die Literaturangaben der 2 Spalte der folgenden Tabelle beziehen sich auf subakut verlaufende bzw Übergangsfälle zum akuten Verlauf, wobei die Zeit [illegible]

Keim	Subakute Fälle Literaturanschluß	Anmerkung
Diplococcus pneumoniae	TINSLEY 1945	meist akuter Verlauf
Micrococcus albus	CUNLIFFE u Mitarb 1943 PENFOLD 1943	meist akuter Verlauf
Micrococcus aureus	HOLZMAN 1950 MATHEW 1951	meist akuter Verlauf
Gaffkya tetragena	BOYNTON 1950	
Neisseria meningitidis	GROYN 1931 FIRESTONE 1946	vorwiegend akuter Verlauf

Keim	Subakute Fälle Literaturausschluß	Anmerkung
Neisseria gonorrhoeae	Paul 1931 Cohn 1936 Davis 1940	vorwiegend akuter Verlauf häufige Besiedlung der Pulmonalklappe (Ziegler 1933, Myers 1947)
Andere Neisseria	Goldstein 1934 Clarke u. Haining 1936 Connaughton u. Rountre 1939	Verlauf meistens subakut
Veillonella	Loewe u. Mitarb. 1946	nur 1 Fall bekannt
Escherichia coli	Fletcher 1947 Smith 1950 Hoffmann u. Mitarb. 1951	Verlauf fast immer akut, Klappenläsionen im Gegensatz dazu polypös
Paracoli	Friedman u. Goldin 1949	
S. cholerae suis	Gonley u. Israel 1934 Forster 1939	meistens akuter Verlauf
S. Schottmuelleri	Meyer u. Howell 1938 Wells 1937	die zitierten Fälle sind Grenzfälle
Pseudomonas aeruginosa	Moragues u. Anderson 1943	Verlauf meist akut (Fish 1937)
Klebsiella pneumoniae	Bonciu 1937	Verlauf meistens akut (Gallone u. Gaboardie 1941, Crohn 1930)
Dialister	Magrassi 1946	
Pasteurella tularense	Wise u. Miller 1947	
Brucella abortus	Werthemann 1936 de Gowin 1945 Hart u. Mitarb. 1951	oft subakuter, gelegentlich akuter Verlauf (Rothmann 1935)
Haemophilus	Craven u. Mitarb. 1940 Hunter u. Duane 1946 Martin u. Link 1948 McGee u. Priest 1948	Verlauf oft subakut, gelegentlich akut Miles u. Gray 1938
Bac. crassus Lipschütz (Döderlein)	v. Marschall 1938	
Erysipelothrix rhusiopathiae	Russel u. Lamb 1940 eigene Beobachtung	in der Pathologie des Schweines wichtig als Endokarditiserreger
Mycobacterium tuberculosis	Mandelbaum 1932 Davie 1936 Bevans u. Wilkins 1942 Aufdermauer 1947	
Corynebacterium diphtheriae	Galambos 1941 Graetz 1943	Verlauf meist akut (Chiari 1935, Dijkstra 1935, Buddinger u. Anderson 1937)
Andere Corynebakterien	Sutherland u. Willis Schuback 1949	
Clostridium welchii	More 1943	
Pleuropneumoniegruppe	Herschberger u. Mitarb. 1945	
Streptobacillus moniliformis	McDermott 1945 Petersen u. Mitarb. 1950	
Monilia	Geiger u. Mitarb. 1946	

Keim	Subakute Fälle Literaturanschluß	Anmerkung
Histoplasma *capsulatum*	BRODERS u. Mitarb. 1943 *BEAMER u. Mitarb. 1950*	
Actinomyces	DELL'AQUA 1943 BEAMER u. Mitarb. 1945 WEDDING 1947	
Nocardia	ALESTRA u. GIROLAMI 1937	
Candida albicans und Rhodotorula	KÖHLMEIER 1952	

5. Erregerqualität und Reaktionslage. Antikörperbildung.

In der Diskussion über die Pathogenese der Endokarditis haben Worte wie „Reaktionslage", „Immunitätslage", „Abwehr" u. a. eine große Rolle gespielt. Es scheint uns, als ob bei der Benutzung dieser Begriffe besonders im Zusammenhang mit der Endokarditis eine Ausweitung und Relativierung ihres ursprünglichen Inhalts erfolgt ist, so daß heute zahlreiche Autoren unter „Immunität" gänzlich verschiedene Dinge verstehen. Auf diese Begriffsverschiebung hat unter anderen HORING (1951) hingewiesen. Dabei ist der Immunitätsbegriff seit den klassischen Tierexperimenten der Endokarditisforschung immer mehr erweitert worden, indem seiner Anwendung in zunehmendem Maße der Morphologie und sogar der Klinik entlehnte Kriterien zugrunde gelegt wurden. Dies hat dazu geführt, daß bei der Endokarditis heute die eingangs erwähnten Ausdrücke praktisch synonym verwendet werden. Es kann nicht unsere Aufgabe sein, den Inhalt dieser Begriffe vom allgemein naturwissenschaftlichen Standpunkt aus zu diskutieren. Es ist aber notwendig, kurz die Einflüsse aufzuzeigen, die den Immunitätsbegriff in der Endokarditisforschung geformt und — wie wir glauben — *teilweise auch kompromittiert haben. Bezüglich weiterer Angaben zu diesem* Thema verweisen wir auf Abschn. B, III, 5 und Abschn. C, IV, 2 u. 3, E, I, 5.

In den 20er Jahren hat eine Reihe von eindrucksvollen Untersuchungen die Bedeutung der „Sensibilisierung" für die Entstehung einer Endokarditis dargetan (s. Abschn. E, I, 2). Hier seien nur die Experimente von WADSWORTH *(1919) sowie* WRIGHT *(1926) genannt, die als Basis für viele spätere Vorstellungen* dienten. Sie erwiesen anscheinend, daß bei intravenöser Bakterienzufuhr eine bakterielle Endokarditis erst nach Erreichen eines bestimmten Immunisierungszustandes auftritt. Später wurde dieser Immunitätszustand als besonders wich-
[illegible]

gesprochen wurden (KEEFER 1940).
klass schen humoral orientierten Auf
bereiteten dem Verständnis aber große Schwierigkeiten, da unter anderem eine spezifisch immunbiologische Beziehung zwischen den heterologen Maßnahmen der parenteralen „Vorbereitung" der Versuchstiere und den zur „Erfolgsinjektion" verwendeten lebenden Keimen nicht angenommen werden konnte (s. Abschn. C, IV, 2).

Der erste Autor, der in Deutschland den Begriff der „Immunisierung" der Versuchstiere im Zusammenhang mit der Endokarditis weiter zu fassen versuchte,

[1] Auch die von BIELING adoptierte Depressionsimmunität MORGENROTHS (1920) darf man hierzu rechnen.

war SIEGMUND (1925) auf Grund [illegible] F I 2 erwähnten Speicherungsversuche. Er nahm an [illegible] faßbaren Antikörperanstieg eine „Erweiterung [illegible] arates statthabe, die an gewissen lokalen Reakt[illegible] zu verfolgen sei. Es wird in Abschn. E I 2, S. 253 [illegible] daß diese örtlichen Reaktionen diejenigen Stellen [illegible] injizierten Bakterien besiedelt werden. Die Be[illegible] reaktionen (seröse Endokarditiden) bei einer Vielzahl [illegible] hat dazu geführt, daß die Zuordnung dieser Mesenchymreakt[illegible] zu [illegible] Immunität diesen letzteren seines ursprünglichen [illegible] ausweitete bis schließlich, unter weitgehendem Verz[illegible] die Immunitätslage ausschließlich morphologisch [illegible] verstanden wurde. Diese Entwicklung wurde [illegible] geweblichen Erscheinungen der anaphylaktischen Vorgänge (KLINGE 1933) [illegible] gefördert. Auf diesen Boden fiel dann die bereits [illegible] von der „Virulenzabschwächung" und Umwandlung [illegible] avirulente Arten durch die Abwehrkräfte des Makroorganismus [illegible] zusammen mit der These von der Entstehung des akuten Rheumatismus [illegible] Infektion mit Viridansstreptokokken erschien damit die Frage nach der Pathogenese der Endokarditis „ganz heitlich" beantwortet: sämtliche Formen der E[illegible] seien nur als ein und dieselbe Infektion der Herzklappe mit Viridans[illegible] aufzufassen, wobei der „Immunitätszustand" dafür verantwortlich sei, ob die Keime rasch vernichtet würden (rheumatische Endokarditis) oder ob sie persistierten und damit zum Bilde der E. ulcero-polyposa führten (J[illegible] 1924, CLAWSON und BELL 1926). Die Tatsache, daß später bei der bakteriellen E. eine Vielzahl verschiedener Erreger gefunden wurde, der [illegible] die These von der „Umwandlung" einer Species in die andere versagte, hat dann nicht etwa dazu geführt, daß man unter diesen, je nach Typ der erzeugten E. (ulcerosa oder polyposa) Gemeinsamkeiten z. B. bezüglich ihrer Pathogenität suchte. Vielmehr schien diese Vielfalt erst recht zu einem weitgehenden Beiseitelassen der Erregerqualität zu berechtigen; dies führte zur Betonung der alleinigen Bedeutung der „immunbiologischen Situation (Reaktionslage)" des Makroorganismus zur Zeit der Infektion für den Typ der entstehenden E. bzw. für deren klinischen Verlauf. Ein gewisser Einfluß wurde der Erregerqualität allerdings insoweit eingeräumt, als der Endeffekt der bakteriellen Einwirkung auf die Herzklappe als Resultante der Beziehung Virulenz/Resistenz konzipiert wurde (BIELING 1930 v. ALBERTINI 1946). Aber auch diese Beurteilung des pathogenetischen Effekts nach den zwei Komponenten Erregerqualität und Situation des Makroorganismus bevorzugt die eine von ihnen, nämlich die als „Resistenz" bezeichnete, insoweit als bis zum heutigen Tag noch immer die meist abschwächende Beeinflussung der Virulenz im Sinne der früheren Variabilitätsvorstellungen durch die Faktoren des Makroorganismus (also durch die „Resistenz") behauptet wird (v. ALBERTINI 1946, GERMER 1951, HORING 1951). Wir haben bereits in Abschn. B III u. C IV 3 dargelegt, daß die bakteriologischen Unterlagen dieser letzteren Anschauung einer kritischen Betrachtung nicht standhalten können. Es ist hierbei nicht verwunderlich, daß diese, wie uns scheinen will, einseitige Betonung der „Resistenz" bzw. „Immunitätslage" als Hauptfaktor für das jeweilige Erscheinungsbild der Endokarditis in erster Linie von der Morphologie und Klinik vertreten wird, die ja dem Bakteriologen und Serologen gegenüber ungleich stärkere Tendenzen zu einem anthropozentrischen Unitarismus zeigen muß.

Eine kritische Betrachtung hat zunächst zu untersuchen [illegible] setzung der erwähnten Betrachtungsweise richtig ist, d. h. [illegible]

und ulcero polypose E *beide* durch eine Infektion der Herzklappe mit Mikro organismen entstehen Wir haben bereits dargelegt, warum wir diese Voraus setzung fur unrichtig halten (s Abschn A, II, 6, C, IV, 3, E, I, 5) Die rheu matische E ents
organismen, son
organismen zwar
mals aber durch
abzuwagen inwieweit Verlauf und anatomischer Charakter der sekundar bakteriellen E von der Erregerqualitat und wieweit von der „Reaktionslage' abhangen

Hier fallt nun zweifellos auf, daß Keime, die eine hohe Pathogenitat für den Menschen haben und an anderen Stellen heftige, meistens exsudativ eitrige Ent zundungen verursachen auch das Hauptkontingent für einen akuten Verlauf mit Überwiegen der ulcerosen Klappenzerstorungen stellen, wie A Streptokokken, Staphylokokken, Pneumokokken, Meningokokken oder Gonokokken Ein sub akuter Verlauf mit vorwiegend pol
weise beobachtet Auch die in der
gelegentlichen subakuten Verlauf
zum akuten Verlauf dar Auf der anderen Seite sehen wir, daß die Klappen infektion mit Viridansstreptokokken oder Enterokokken als Hauptvertreter der relativ apathogenen, nicht „pyogenen' Erreger zu protrahiertem Verlauf und zur Ausbildung von vorwiegend polyposen Klappenveranderungen neben Vernar bungstendenzen und bakterienfreien serosen sowie fibrinosen Entzündungsherden fuhrt

Die einleuchtendste Erklarung fur den — innerhalb einer gewissen Schwan
Ablauf als mehr
die Annahme,
sobald es zum
Angehen der Infektion gekommen ist, eine in der Art begrundete weitgehend gleichmaßige Pathogenitat entwickeln, die nur in Ausnahmefallen einen gewissen Durchschnittswert uberschreitet oder darunter bleibt Weiterhin mussen wir eine gewisse durchschnittliche Abwehrfahigkeit gegen ein und dieselbe Species beim überwiegenden Teil der Menschen (vielleicht innerhalb gewisser Lebensalter, s S 162) annehmen, die ebenfalls nur in Ausnahmefallen extreme Abweichungen nach oben oder unten zeigt Auf diese Weise wird es erklarlich, warum bei einer Herzklappenbesiedlung mit A-Streptokokken der foudroyante und bei Viridans streptokokken der protrahierte Verlauf mit großer Sicherheit prophezeit werden kann
als wir
Tierver
unbeka
konnen

Es scheint sehr unwahrscheinlich, daß der prinzipiell gleichartige Verlauf beispielsweise der
he, daß
beide Faktoren (Re
in der
uberwiegenden Meh
ultante
gleich bleibe Wir mochten daher betonen, daß fur die uberwiegende Mehrzahl der Menschen der Verlauf der Endokarditis und ihr anatomisches Erscheinungs bild, zum mindesten was die grobe Alternative akut ulcerös oder subakut polypos betrifft, innerhalb gewisser Schwankungen von der *Art des Erregers* abhangt Von der Voraussetzung der Beeinflussung des „Erscheinungsbildes" sowie der pathogenen Eigenschaften der Erreger durch die Krafte des Makroorganismus

ausgehend, hat GERMER (1951) versucht bestimmte Minusvarianten gewissen klinischen Verlaufen und damit einem bestimmten Immunitatszustand zuzuordnen Wir halten diesen Versuch deshalb fur bedenklich weil er zweifellos auf

such GERMERS, die Bakteriamie als von der Immunitatslage abhangig zu sehen, sehr wertvoll (s S 208, 221)

— Eine
Hier ist
— Die
ionen mit
kommen

wo der zu erwartende rasche Ablauf bei Vorliegen eines pyogenen Erregers geändert wird ist durchaus denkbar und gehort als Ausnahme zum klinischen Erfahrungsgut Über die Ursachen dieser Erscheinung im Einzelfall konnen wir aber nur spekulieren ebenso wie … vielleicht sogar bei Lebzeiten … den allgemeinen Be… …ltnisse herrschen

…len daß die natürliche Infektionsabwehr der Herzklappe nicht allzu hoch zu veranschlagen ist Dementsprechend sind Spontanheilungen ein relativ seltenes Vorkommnis etwa 2% der Falle (LIBMAN 1925 KRAIS 1936 HAMMANN 1937 LICHTMAN und BIERMANN 1941, SMITH, SAULS und STONE 1942, LICHTMAN 1943 FRIEDBERG 1950) … Immunitatserscheinungen im Verlauf der

sub…
fur…
faßbar sind Bei der lang dauernden Abgabe von Keimen ins Blut und ihrer Vernichtung im RES sind Immunitatserscheinungen zu erwarten In der Tat haben eine Reihe von Untersuchern mit verschiedenen Methoden Antikorper im Blute von E lenta Kranken nachweisen konnen Die Untersuchungen hierüber scheinen aber, n…
ein Stie…
E lenta…
schen …
Abschnitte verwiesen

Über die Frage der opsonischen Indices haben POSTON und ORGAIN (1953) eine Studie vorgelegt Der opsonische Index wurde bei 7 Patienten bis zu 8 Monaten

verfolgt, außerdem agglutiniert und die bakteriolytische Fahigkeit des Serums bestimmt [illegible] bzw fehlender Antikorperbildung wu [illegible] voneinander unabhangiges Ansteigen d [illegible] Meßbare Werte wurden fast stets erst nach einem Absinken der Keimzahl im Blute bzw beim Übergang in das abakteriamische Stadium gefunden Allerdings wird die Beurteilung dieser Versuche, besonders was den Opsoninindex betrifft, dadurch erschwert, daß die Patienten in der Beobachtungszeit mit Bluttransfusionen behandelt wurden 1949 hat ROEMER bei 2 Patienten gruppenspezifische Pracipitine nachgewiesen (Gruppe D und B)

Ein Ausbau der serologischen Nachweismethoden bei der E lenta ist gerade im Hinblick auf die abakteriamischen Formen dringend erwunscht Die Schwierigkeiten, die diesem Verfahren entgegenstehen, haben wir in Abschn B, III, 5 dargestellt Sie liegen in der Tatsache, daß wir bei den Streptokokken der Viridansgruppe nur typenspezifische Antikorper kennen, wobei die Zahl der Typen noch gar nicht zu ubersehen ist Cutanreaktionen mit Viridansstreptokokken versprechen hier keinen Erfolg, weil sie zu unspezifisch sind (s S 162) Das gleiche gilt fur den opsonischen Index

Anhangsweise sei das Vorkommen von heterogenetischen Antikorpern (FORSSMANN) im Blute von E lenta-Patienten erwahnt (Fall von SACHS 1942) Daß die WASSERMANNsche Reaktion positiv werden kann, ist allgemein bekannt (SPANG und GABELE 1949 WYDRIN 1934) LEPEHNE und LANDECKER (1931) gaben 7% positive Wa R an

Zusammenfassend mochten wir feststellen, daß wir keinen zwingenden Grund dazu sehen, die pathogenetischen Faktoren der bakteriellen Endokarditis vorwiegend vom Standpunkt der Situation des Makroorganismus aus zu betrachten Fur die uberwiegende Mehrzahl der Falle liegt das Entscheidende fur den *Ablauf* der einmal zum Haften gekommenen Infektion in den Qualitaten des Erregers Nur in seltenen extremen Fallen mogen die individuellen Resistenzverhaltnisse des befallenen Organismus fur eine mit unseren Mitteln eindeutig erkennbare Milderung oder gar Ausheilung oder aber fur einen besonders sturmischen Verlauf den Hauptfaktor darstellen Der beste Beweis fur die geringe Rolle dieser Faktoren ist ja gerade das vollige Versagen aller spezifischen oder unspezifischen immuntherapeutischen Maßnahmen bei der E lenta, wahrend wir am Modellversuch, namlich dem mykotischen Aneurysma, nach der Exstirpation [illegible]

[illegible] Zustand des Makroorganismus bezug [illegible] Klappe *erleichtert oder erschwert*, [illegible] sgefuhrt haben Leider sind die im [illegible] Viridansgruppe zu erwarten

6. Die „abakteriamischen“ Formen.

[illegible] Zuchtung, ist fur den Nachweis der Bakteriamie [illegible]

Nachschub von der Klappe her Bedingung, und zwar in einer gewissen Menge, da zu kleine Bakterienmengen das venöse System unter Umständen gar nicht mehr erreichen.

Dieser Fragenkomplex hat in der europäischen Nachkriegsliteratur — in einem gewissen Gegensatz zur amerikanischen — eine erneute Bedeutung gewonnen. Es zeigte sich nämlich, daß bei einem großen Teil der Fälle von subakuter bakterieller Endokarditis der Keimnachweis im Blut trotz zahlreicher Wiederholungsuntersuchungen und der Anwendung der verschiedensten Nährboden konstant mißlingt, sich mit der heutigen Technik als offenbar unmöglich erweist. Diese Beobachtungen sind nichts gänzlich Neues; denn die Frage nach der Ausbeute an positiven Blutkulturen innerhalb gewisser Gruppen von Kranken ist schon kurz nach dem 1. Weltkrieg diskutiert worden. Wie die Tabelle zeigt, stehen den Angaben einiger Autoren über nahezu 100%ige Nachweisbarkeit sehr unterschiedliche Angaben anderer Untersucher entgegen. Vor allem ist die Verschiedenheit der angelsächsischen und europäischen Autoren ins Auge fallend. Die im Text zitierten, in der Tabelle nicht aufgenommenen englisch-amerikanischen Arbeiten zeigen durchweg Erfolgszahlen von 80—100%.

Autor	Jahr	Gesamtzahl der Fälle	Davon pos. Blutkultur	pos. %	Anmerkungen
Libman	1912	75	+73	97	
Kastner	1918	16	+16	100	
Cotton	1920	24	+11	46	
Salus	1920	39	+19	48	
Morawitz	1921	10	3	30	
Curschmann	1922	11	+3	27	
Lampe	1923	19	+6	32	arbeitete an derselben Anstalt mit denselben Methoden wie Kastner (1918)
Isaak Krieger u. Mitarb.	1924	14	+14	100	
Jungman	1924	100	+6	6	
Adler	1925	30	+10	33	
Wright	1925	19	+12	63	
Lehmann	1926	22	+20	91	
Kreidler	1926	14	+11	78	
Spang u. Gabele	1926—1944	60	+48	80	bis zu 20 Wiederholungen
Hartoch u. Mitarb.	1927	21	+11	52	
Sprague	1930	20	+12	60	
Lichtman u. Gross	1932	23	+21	[illegible]	
Spang u. Gabele	1945—1948	90	+14	[illegible]	
Schumacher	1946	113	+51	45	
Donzelot u. Mitarb.	1947	70	+45	64	
Terasse u. Mitarb.	1947	11	+5	45	
Bramwell	1948	50	+43	86	
Diaz u. Mitarb.	1948	90	+48	53	bis zu 28 Wiederholungen (Großplatte)
Trias de Bes	1948	33	+10	30	
Christie	1948	269	+268	100	
	1949	443	+408	92	
Kanther	1949	11	+3	27	
Moncke	1949	20	+1	5	
Schoen u. Fritze	1949	68	31	46	bis zu 10 Wiederholungen

Autor	Jahr	Gesamtzahl der Fälle	Davon positive Blutkultur	% positiv	Anmerkungen
WALTER	1949	84	+37	44	
FRIEDBERG	1950	114	+88	77	
HANTSCHMANN u. TRUBE	1950	21	+12	57	
GERMER	1951	86	+44	51	
SOHNIUS	1951	62	+19	29	Untersuchungen an unserer Anstalt, Pat. teilweise von uns autopsiert

Eine Bewertung der angegebenen Zahlen ist zweifellos recht schwierig. So macht z. B. LIBMAN (1912), der über hohe Prozentsätze positiver Kulturen berichtet, den Vorbehalt, daß diese sich auf die „active stages" (im Gegensatz zu den „bacteria-free" stages) beziehen. Außerdem muß angenommen werden, daß manche Autoren die diagnostische Wertigkeit der positiven Blutkultur so hoch veranschlagen, daß die Diagnose ohne den Keimnachweis nur ausnahmsweise, bei *nicht zu übersehenden Bildern gestellt wird, so daß in den Statistiken ein Teil* der Fälle mit negativer Blutkultur gar nicht erscheint. So betonen z. B. ORGAIN und DONEGAN (1950), daß sie für die Diagnose der subakuten bakteriellen Endokarditis eine mindestens zweimalige positive Blutkultur als conditio sine qua non ansehen.

Um eine einheitliche Beurteilung zu ermöglichen, mußten die Kulturverfahren, vor allem aber die Zahl der Wiederholungsuntersuchungen bei negativem Ausfall standardisiert werden. Es ist öfters vorgekommen, daß ein sicher verwertbarer Keimnachweis (mindestens zweimalige Kultivierung) sich erst nach 15 und mehr Wiederholungen ergeben hat. Bei fast allen Autoren fehlen klare Angaben darüber, nach welcher Zahl von erfolglosen Kulturversuchen der Fall als definitiv „negativ" beurteilt wird. Dies stößt freilich auch auf rein technische Hindernisse.

Als Beispiel für das Ansteigen der Ausbeute bei zahlreichen Wiederholungen seien die [illegible]

Zweifellos treffen diese Verhältnisse aber nur auf einen sehr kleinen Teil der Kranken zu. Beim größten Teil der in Europa beobachteten Kranken erfolgt die Keimabgabe spärlich und intermittierend. Bei diesen Fällen wird dann je nach Güte der Nährboden und Zahl der Wiederholungsuntersuchungen der Kreis der als „abakteriämisch" angesehenen Fälle einmal enger und ein andermal weiter gezogen werden.

[illegible] 3ten Bakteri[illegible] weiteres mit [illegible] klärt werden

konnen Ein großer Teil der als „negativ" angegebenen Falle ist im Rahmen der Untersuchungsmoglichkeiten offenbar dauernd ohne nachweisbare Keime im peripheren Blut

Es ist nicht verwunderlich wenn deshalb vor allem die Klinik versucht hat innerhalb der „abakteriamisch" verlaufenden Falle gemeinsame Merkmale im Verlauf herauszuarbeiten und so eine Sonderform der Endokarditis herauszustellen Dabei ist meistens der Weg beschritten worden daß die hamokulturnegativen Kranken von vornherein als eine Gruppe aufgefaßt und nun weitere gemeinschaftliche Besonderheiten gegenuber den „bakteriamischen" Formen gesucht wurden Diese Methode verspricht wegen der Relativitat des Begriffes „abakteriamisch" keine einheitlichen Bilder In der Tat zeigen sich in der Beschreibung dieses Stadiums durch die Klinik gewisse Widerspruche Die andere verbleibende Methode besondere Verlaufsformen zunachst ohne Rucksicht auf die Resultate der Blutkultur rein klinisch abzugrenzen und erst nach Herausschalung bestimmter Typen das quantitative Verhalten der Bakteriamie zu untersuchen erscheint konsequenter Einen Versuch in dieser Richtung hat GERMER (1951) gemacht
I

I
E

„abakteriamischen" Formen zuruckzufuhren wahrend der bakteriamische Typ von dieser Morbiditatssteigerung weniger betroffen ist Dies wird aus fast allen
... Wahrend in der Vorkriegszeit
... alle kennzeichnen ist das
... 1921, MORAWITZ 1921,
CURSCHMANN 1922 SCHUMACHER 1946 DONZELOT und Mitarbeiter 1947, PAUNESCO 1948 GOMORI und GABOR 1949 TRIAS DE BES 1948 STRAUSZ 1948 CAMELIN und Mitarbeiter 1947 CAMELIN und Mitarbeiter 1948 DONZELOT und Mitarbeiter 1948 TERASSE und Mitarbeiter 1947 SCHOEN und FRITZE 1949 KANTHER 1949 ALSLEV 1948, WALTER 1949)

Als erster hat LIBMAN (1913) darauf aufmerksam gemacht daß subakute bakterielle Endokarditiden ohne das von SCHOTTMULLER (1910) so kategorisch geforderte Symptom der Bakteriamie verlaufen konnen Unter den ersten Beobachtung
LIBMAN
teriamis
bakteria
richtet

prognostisch umrissen wichtig
von LIBMAN die bei volliger Arbeitsfahigkeit und Wohlbefinden bei Vorliegen eines Herzfehlers in der Regel positive Blutkulturen haben Erst die genaue klinische Untersuchung deckt dann weitere Zeichen einer Endokarditis auf Diese neigen zu Spontanheilung bzw zu gunstigem Verlauf Ihre Zahl soll großer sein

als es scheinen mag da viele nicht erfaßt werden Vielleicht gehoren die Falle von OILLE GRAHAM und DETTWEILER (1915) hierher Oft gehen die milden subklinischen Formen unerkannt und sehr schnell in ein bakterienfreies Stadium uber so daß die Aktivitatsvorgeschichte nicht immer erhoben werden kann (MÖNCKE 1948) Bakterienfreie Stadien konnen nach LIBMAN wieder aktiviert werden d h wieder in das bakteriamische Stadium ubergehen Ob es sich dabei um Exacerbationen oder Neuinfektionen handelt ist im Einzelfall nicht zu entscheiden Dabei sind verschiedene Verlaufsmoglichkeiten gegeben indem eine At

Att

freilich die fortdauernde Anamie sowie der Milztumor ebenso auch die Beziehungen des bacteria frei

gelassenen Fragen hat doch

ahnlichen Verlaufsform als

haben nur wenige Autoren klinische Besonderheiten der abakteriamischen Form

lenta verweisen In Deutschland ist an erster Stelle die ausfuhrliche Studie von SPANG und GABELE (1949) zu erwahnen die ihre abakteriamischen Falle als Nachkriegsendokarditis bezeichnen Der Verlauf ist protrahiert torpide subfebril oder afebril mit Neigung zur Leukopenie sowie zur Reststickstofferhohung im Blut Im Gegensatz zu den bakteriamischen Fallen die mit den Zeichen der Infektion verlaufen steht bei den abakteriamischen Fallen die Herzinsuffizienz und das Versagen der Nieren im Vordergrund Diese Abgrenzung des protrahierten und subfebrilen abakteriamischen Bildes findet sich auch bei MÖNCKE (1949) wobei besonders die Haufigkeit der diffusen Nephritis betont wird (bei 12 von 20 Fallen) GERMER hat 1951 drei verschiedene Verlaufsformen herauszuarbeiten versucht allerdings deckt keine sich vollig mit den abakteriamischen Formen anderer Autoren Im Gegensatz zu den oben erwahnten Untersuchern berichten SCHÖN und FRITZE (1949) daß die von ihnen beobachteten abakteriamischen Falle im übrigen mit dem klassischen Symptomenbild aufgetreten sind Von den Arbeiten außerhalb Deutschlands sind in diesem Zusammenhang der Bericht von TRIAS DE BES (1948) und DIAZ und Mitarbeitern (1948) zu erwahnen Der erstere sieht die klinischen Besonderheiten der bakterienfreien Verlaufsform in langsamem Verlauf Leukopenie unregelmaßigem Fieber sowie Plasmaeiweißverschiebungen DIAZ und Mitarbeiter betonen als Gegensatz zur bakteriamischen Form das haufigere und ausgepragtere Auftreten von Milztumor Trommelschlegelfingern Nephritis (53 6% der Falle meist ohne Blutdrucksteigerung und Ödeme aber mit erheblicher Eiweißausscheidung und Neigung zur Uramie) In dem außerordentlich schlechten Ansprechen auf die Penicillintherapie sind sich alle Autoren einig (SANTELIGES DE LA MORA 1947 BODEN und LOOGEN 1950 WALTER 1949 SCHÖN und FRITZE 1949 BAEHR und GERBER 1947 sowie die bereits zitierten Autoren)

Es ist bemerkenswert daß die Erkennung der Besonderheiten dieser Form vor allem st wahrend die Angaben uber die keinen absoluten Ruckschluß au statten Nach den kurz

gehaltenen Protokollen dieser klinischen Arbeiten ist es unmöglich die pathologisch anatomischen Unterlagen der beschriebenen Verlaufsformen kritisch zu überblicken und bestimmte morphologische Charakteristika mit dem klinischen

B... Fälle gibt die unter den Zeichen eines

Verdacht auf einen floriden Prozeß erwecken

granulomatöse Form einer Endokarditis entpuppen, haben wir mehrfach gesehen Wir wissen aus eigener Erfahrung auch daß in dem einen Fall einmal mehr die frischentzündlichen Veränderungen dominieren, in dem anderen Fall die Vernarbungs- und Verkalkungstendenz im Vordergrund steht Eine Zuordnung verlangt aber eine Abschätzung und die ist sehr schwierig Das Nebeneinander von ulcero polypösen und fibrinös serösen Veränderungen ist in jedem Falle einmal mehr einmal weniger ausgeprägt zu demonstrieren In einigen Fällen überwiegt dabei zweifellos die fibrinöse Einschließung der Bakteriennester gegenüber den zahlreichen oberflächlich liegenden Bakterienrasen anderer Fälle So haben wir Fälle gesehen bei denen in der Tiefe der Vegetationen Bakteriennester förmlich eingemauert erschienen und in den untersuchten Stücken kein oberflächliches bakterienbesiedeltes Ulcus nachzuweisen war Diese Fälle hatten konstant negative Blutkultur Daneben sahen wir aber auch Fälle, wo neben tiefen Bakteriennestern oberflächliche Bakterienrasen bestanden und bei denen zu Lebzeiten ebensowenig eine Bakteriämie nachzuweisen war Es ist zweifellos unmöglich aus dem histologischen Schnitt abzuschätzen, warum in dem einen Fall die erwartete Bakteriämie dem Nachweis entgangen ist und in dem anderen nicht Ebensowenig läßt sich ohne weiteres die Vernarbungstendenz im Einzelfall beurteilen Der Keimnachweis gestattet bei

selbst in weitgehend vernarbten Klappen auch beim Fehlen von gröberen frischen Veränderungen Keimnester aufgefunden werden können Wir haben dies mehrere Male erlebt Ein bestimmtes Vernarbungsstadium braucht also nicht immer mit der ... er Keimgehalt keines

weg ... Allerdings sind

in d ... eingeschlossen

Bei diesen Fällen ist der schwierige Keimnachweis zu Lebzeiten aus dem anatomischen Bild erklärbar Wenn andererseits die Neigung besteht, das Fehlen von Infektionssymptomen wie Fieber u a einfach als Folge der fehlenden Bakterien

rasen mit Fibrin abzudecken, wobei gleichzeitig die Keimnester Beschränkungen bezüglich ihres Wachstumstempos unterliegen (s therapeutischer Teil) Wenn also durch diese Vorgänge die Keime abgekapselt und oft auch was die Ausdehnung ihrer Nester betrifft, eingedämmt werden, wobei in einigen Fällen die

des Gesamtprozesses überwiegen, so

die Interpretation dieser Form als

werden

...winden der Bakterien aus dem peripheren Blut fast immer ein Anstieg der Antikörper dem betreffenden Eigenstamm

weises verantwortlich gemacht worden (SWIFT 1951 PERRY 1936 s Abschn B I 3 und C VI 5)

Man wird also die allgemeine Eindammung des Infektes zweifellos dahin gehend deuten konnen daß im Verlaufe der Erkrankung eine relative Immunitat entstanden ist die sich in einer gewissen Verschiebung der Beziehung zwischen dem Keimgehalt der Klappe und des Blutes außert Fur die , abakteriamischen Formen der Endocarditis lenta nach dem 2 Weltkrieg gibt es unseres Wissens

nischen Standpunkt aus diesen Übergang in eine andere immunbiologische Situation willkommen heißen soll ist eine andere Frage Spontanheilungen Un behandelter gehoren zu den großten Ausnahmen obwohl ihr Vorkommen erwiesen und mit etwa 1% beziffert worden ist (FRIEDBERG 1948) Die Eindammung und Lokalisierung des Klappenfehlers durch die starkeren fibrinosen Reaktionen erschwert die antibiotische Therapie ganz wesentlich indem sie die Bakterien in den toten Winkel der chemotherapeutischen Wirksamkeit drangt So ist in den Fallen in denen es nicht zur Spontanheilung kommt die immunbiologische Zuruckdrangung eine — vom teleologischen Standpunkt aus gesehen — paradoxe Reaktion sie erschwert die Chemotherapie fuhrt aber nicht zur Spontanheilung

Nach diesem ist der abakteriamische Verlauf gewisser Falle eine durch be sondere Verhaltnisse bedingte Spielart der bakteriellen Endokarditis Demgegen uber wollen DIAZ und ARJONA (1949 1950) die abakterielle subakute Endokarditis als klinisch wohlabgegrenztes Bild von der subakuten bakteriellen Endokarditis

und die hochfieberhafte Natur auch der abakteriamischen Erkrankungen und

keine hervorgerufenen Formen der Bakteriennachweis jederzeit wiederholt werden kann Niemals sahen die Autoren den Übergang eines bakteriamischen Stadiums in ein abakteriamisches und lehnen deshalb die Zuordnung ihrer Falle zu LIB MANS , bacteria free stage ab 3 Das pathologisch anatomische Bild soll gewisse Besonderheiten wie haufig diffuse interstitielle Nephritis allgemeine oblite rierende Prozesse am gesamten Gefaßsystem zeigen Diese letzteren Angaben konnen unserer Erfahrung nach nicht grundsatzlich eine Abtrennung einer beson

Prozesse verwerten

therapie in der Tiefe der Klappe doch noch Keime gefunden werden wie z B der Fall von GABELE (1950) Es sind hier vielmehr diejenigen Falle gemeint die von vornherein unter dem Bilde der abakteriamischen Endokarditis verliefen und bei der Autopsie im Gegensatz zu dem konstant negativen Hamokulturbefund doch noch Keime nachweisen ließen Solche Falle beschreiben SCHOEN (1949) SCHOEN und FRITZE (1949) sowie G MORI und Mitarbeiter (1949) Immerhin sind die negativen Kulturergebnisse einiger Falle fur manche Autoren derart gewichtig daß sie eine Virusatiologie erwagen (DIAZ 1948 SPANG und GABELE 1948 TRIAS DE BES 1948 ANDREI und RAVENNA 1938) Neuerdings haben die spanischen Autoren (1949) bei 2 von 3 Fallen aus dem Knochenmark wiederholt

einer fruher bakteriamischen Form hat demgegenuber mehr Anklang gefunden

bacteria free stage
bakteriamisches Stad
klinischen Besonderh
Es sel e nt als ob die torpide verlaufenden

spa
geb
bal
— im Rahmen der Wiederholungsmoglichkeiten der

konnen Das Mißlingen des Keimnachweises in der Herzklappe im histologischen Schnitt oder selbst in der Kultur schließt dabei wie aus dem Abschn B I 3 her
Es erscheint daher vorlaufig
Formen im Sinne einer
Atiologie nicht erwiesen
hen Penicillindosen erzielt
worden sind sprechen durchaus fur die len bakteriell verursachten Endokarditiden

Eine andere Frage ist
amisch und bei den and
Grunde sprechen dafur,
Patienten und nicht an den Erregern liegt Dies ist zunachst nur eine nichts prajudizierende Annahme denn wir haben gesehen mit welchen Schwierigkeiten die

Begriffe „Immunität“ und „Reaktionslage“ belastet sind. Von den zitierten deutschen Autoren, insbesondere von SPANG (1950), wird im Zusammenhang mit dem Problem der Resistenz angeführt, daß nach dem Kriege Männer öfters erkranken als Frauen, vor allem die zum Kriegsdienst eingezogenen. Im Zusammenhang mit dem Morbiditätsanstieg bei entlassenen Soldaten nach dem Krieg hat ja BRAMWELL (1948) die afebrile Endocarditis lenta als „pensioners heart“ bezeichnet. Danach hätten die Anstrengungen und Belastungen der Kriegszeit verbunden mit der im Kriegseuropa praktisch jedermann betreffenden zeitweisen Unterernährung eine Resistenzminderung geschaffen. Diese Ansicht ist selbstverständlich eine mehr oder weniger eindrucksmäßige. Dementsprechend ist *gegen diese Theorie ein sehr gewichtiger Einwand folgender*: Der ganze Ablauf der Endokarditis bei der abakteriämischen Form wird von der Mehrzahl der Autoren als gemildert beschrieben, es sind gewissermaßen dauernde, nicht völlig gelingende Versuche der Klappe, spontan abzuheilen. Wir müssen dann aber im Widerspruch zur vorigen Annahme gerade eine höhere Resistenz und eine bessere Reaktionslage annehmen als in Friedenszeiten, um diese Tatsache zu erklären, wenn wir nicht eine Änderung der Pathogenitätseigenschaften der Erreger voraussetzen wollen — eine Voraussetzung, für die keinerlei Anhaltspunkt besteht. Der Morbiditätsanstieg für sich allein betrachtet ist zwar in auffälliger und eindeutiger Weise mit den Kriegszeiten in Zusammenhang zu bringen, aber über den Rahmen dieser statistischen Feststellung hinausgehende Angaben zu machen, ist heute nicht möglich. Nach unseren Darlegungen wäre die beste Erklärung in einer Häufung der zur Keimhaftung disponierenden abakteriellen serösen und fibrinösen Klappenentzündungen zu sehen. Daß eine erhöhte Exposition der Klappen im Sinne einer öfteren und häufigen interkurrenten Bakteriämie in Frage kommt, ist kaum anzunehmen. Es fehlen allerdings über den Zusammenhang zwischen Belastungen und Hungerzuständen einerseits und der Häufigkeit der entzündlichen abakteriellen Endokardveränderungen andererseits Untersuchungen.

Wir haben dargelegt, daß die Endocarditis lenta grundsätzlich als eine ursprünglich fibrinöse Endokarditis mit schlechter Heilungstendenz aufgefaßt werden kann, wobei die Besiedlung mit Mikroorganismen offenbar die Ursache dafür ist, daß der Prozeß des dauernden Klappenumbaues mit immer neuen Gewebsschädigungen, Fibrinablagerungen und cellulären Reaktionen nicht zur Ruhe kommt. Wir haben ausgeführt, daß für die Endocarditis lenta das *Nebeneinander* der verschiedensten Reaktionen charakteristisch ist. Nun verhält es sich zweifellos so, daß bei den abakteriämischen Formen oft ein gewisses Mißverhältnis zwischen der Menge der in der Klappe vorhandenen Mikroorganismen und dem Ausmaß und der Ausdehnung der entzündlichen Veränderungen besteht. Sollen wir hier annehmen, daß eine direkte Wirkung der spärlichen, in Nestern eingeschlossenen *Bakterien dies die Klappe betreffende bunte Nebeneinander* von ulcerösen, destruktiven und proliferativen Veränderungen auch an Stellen verursacht, die von diesen Nestern durch breite Gewebsschichten getrennt sind? Ist tatsächlich die Anwesenheit von Mikroorganismen für den progredienten Fortgang dieses serös fibrinösen, gleichzeitig mit destruktiven Prozessen laufenden Klappenumbaus eine conditio sine qua non? Diese Fragen können heute deshalb nicht entschieden werden, weil uns präzise Vorstellungen über die von Bakterien produzierten Noxen, die letzten Endes auf die Klappengewebe wirken, fehlen, ebenso aber auch die Kenntnisse über die kausale Pathogenese der serösen und fibrinösen (abakteriellen) Veränderungen, die so regelmäßig den ulcerös polypösen vorangehen und sie begleiten. Jedenfalls ist es sehr schwer, sich vorzustellen, wie die Bakterienbesiedlung zu gleicher Zeit an denselben kleinen Organen Läsionen von so verschiedenem histologischen Charakter veranlaßt, wie sie die granulomatös

veränderte Klappe ... am Orte der direkten Bakterienen... während an anderen Orten Prozesse sta... wurden ... nach der experimentellen Ergebnisse ... Beteiligung von Bakterien entstehen. Bei bakterieller Endokarditis jedoch regelmäßig angetroffen werden. Hier sind wir bereits sehr weit in das Reich der reinen Spekulation gedrängt, denn die Zuhilfenahme von Begriffen wie z. B. „Reaktionslage" gibt uns nur wenig neue Hinweise, wenn wir uns nicht überhaupt entschließen anzunehmen, daß hier zwei Dinge nebeneinander laufen: einmal die direkte bakterielle Einwirkung sowie die Superposition eines vielleicht humoralen, die abakteriellen Veränderungen auslösenden pathogenetischen Mechanismus, dessen Verbindung mit der Bakterienbesiedlung wir ebensowenig kennen wie seine Wirkungsweise auf die Klappe. Je nach Überwiegen der einen oder der anderen pathogenetischen Komponente wird dann vielleicht bei den „abakteriämischen" Fällen die direkte Bakterienwirkung zugunsten der „indirekten" Wirkungen in den Hintergrund treten und bei den „bakteriämischen" Fällen der direkt der Bakterienwirkung zuzuschreibende Reaktionsprozeß überwiegen. Ob es allerdings granulomatöse Formen der Endokarditis gibt, die ohne jede Beteiligung von Bakterien entstehen (Diaz und Mitarbeiter 1948) oder unterhalten werden (Mönckeberg 1940) ... entscheiden. Der negative bakter... entzündlich verändert si... Bakterien in keinem Zus... muß, oder daß die Orgar... sierung mit enormer Langsamkeit ... bislang aber keine Berichte ... matöse Endokarditisformen ... sierung der granulomatöse ... werden darf diese Annahme ... gungen der Fibrinabscheidung in dem Herzklappengewebe besser zu übersehen sind.

VII. Die Grundlagen der antimikrobiellen Therapie.

Die moderne Therapie der ... Hinsicht ein Paradigma ... antimikrobiellen Beeinflu... ... als in anderen Gebieten der Therapie hängt der definitive Erfolg von einem rationellen ... experimentell begründeten Behandlungsplan des Einzelfall... sache zuzuschreiben, daß ... biellen Therapie bei d... sich in ihr gleichsam ... neben klinischen Prob... Höhe der F... Wirkungsty... behandlung ... Einzelfalles ... zur ... bakteriologische — explo... akuten Form... der antibio... kompliziert ... mit den P... Grunde soll ... akuten bzw...

1. Wirkung von antibakteriellen Stoffen in vitro.

Für ein tieferes Verständnis der die Endokarditistherapie betreffenden Grundlagen ist es nicht notwendig, den intracellularen Chemismus der Wirkung von antibakteriellen Stoffen zu behandeln. Es sei auf die zusammenfassenden Darstellungen von HERELL (1949), KILLIAN (1948), HENNEBERG (1949), SCHÖNFELD und KIMMIG (1948), TSCHESCHE (1951) verwiesen. Es erscheint hier aber notwendig, das Schicksal einer Bakterienpopulation unter der Einwirkung verschiedener antimikrobieller Stoffe zu verfolgen.

Um die Wirksamkeit eines Stoffes gegenüber einem bestimmten Erregerstamm bzw. die Empfindlichkeit dieses letzteren gegenüber dem antibakteriellen Mittel zu charakterisieren, setzt man festen oder flüssigen Nährboden in einer Verdünnungsreihe abgestuft, den zu prüfenden Stoff zu und bemißt mit dem zu prüfenden Stamm. Die Konzentration, welche — mit freiem Auge beurteilt — das Keimwachstum eben verhindert, charakterisiert die Aktivität der Substanz bzw. die Empfindlichkeit des Stammes. Diese Methode wird für die Feststellung der Aktivität chemotherapeutischer Mittel bzw. deren Konzentration in Körperflüssigkeiten unter Verwendung eines Stammes von bekannter Empfindlichkeit auch heute noch verwendet (RAMMELKAMP und BRADLEY 1943). Bei der Feststellung der Empfindlichkeit eines Stammes operiert man mit bekannten Konzentrationen, wobei man unter Mitlaufenlassen eines Standardstammes als Kontrolle in einer zweiten Verdünnungsreihe die eben wachstumshemmende Dosis für den unbekannten Stamm feststellt (RAMMELKAMP und MAXON 1942). Ob man hierbei flüssige oder feste Nährboden in einer der zahlreichen angegebenen Methoden benutzt, ist von dem gewünschten Genauigkeitsgrad sowie den speziellen Fragestellungen abhängig. Wir ziehen die Reagensglasmethode in flüssigen Nährboden mit abgestufter Konzentration vor. Die Einzelheiten der Technik müssen in den zitierten zusammenfassenden Darstellungen nachgelesen werden (s. auch HENNEBERG 1947). Bei den Sulfonamiden pflegt man die Werte in Milligrammprozent auszudrücken, beim Penicillin entweder in Oxfordeinheiten/cm³ oder als Resistenzkoeffizient, bezogen auf einen Standardstamm. Da besonders in der Frühzeit der Antibiotica mehrere Standardstämme kursierten, unter anderem ein Staphylokokkenstamm und ein Streptokokkenstamm, sind die letzteren Angaben nicht immer eindeutig. Die absolute Empfindlichkeit des fraglichen Stammes erhält man ausgedrückt in Oxfordeinheiten, wenn man die Resistenz des Standardstammes ausgedrückt in Oxfordeinheiten (OE) mit dem angegebenen Resistenzkoeffizienten multipliziert. Die Oxfordeinheit wurde ursprünglich als diejenige Penicillinmenge bezeichnet, die in 50 cm³ Fleischextraktbouillon das Wachstum des Standardstammes (Staphylokokken) vollkommen unterdrückte. Über die Beziehungen zum sog. Internationalen Standard s. FINLAND (1947). Für die Antibiotica Streptomycin, Aureomycin, Chloromycetin und Terramycin findet man die Angaben meist in γ/cm³ ausgedrückt, für Bacitracin in Einheiten/cm³ (s. WELCH 1952).

Die Methode der Verdünnung, sei diese nun abgestuft oder kontinuierlich (Diffusionstest als Blättchen oder Agar-Loch-Verfahren), gibt zwar einen einigermaßen reproduzierbaren Wert, der aber zunächst nur den Schluß zuläßt, daß das Inoculum einer bestimmten Größe bei einer Grenzkonzentration des Mittels eben noch an der Vermehrung gehindert wird. Eine Kritik dieser Methoden haben wir an anderer Stelle veröffentlicht (KLEIN 1952). Ob dabei das Mittel lediglich die Vermehrung verhindert oder die eingesäten Keime direkt abtötet, ist ohne weiteres nicht zu entscheiden. Bei Verwendung *flüssiger* Nährböden kann eine Subkultur aus dem eben klar bleibenden Röhrchen zwar erweisen, ob noch vermehrungsfähige Keime der Einsaat vorhanden sind. Bei negativem Ausfall der Subkultur können die an der Vermehrung behinderten Keime bei entsprechender „Labilität" aber auch durch „normales" Absterben zugrunde gegangen sein. Die Sterilität der Subkultur muß also keineswegs ein abtötender Effekt der zugesetzten Substanz sein. Dies gilt vor allem für sehr kleine Einsaaten (s. Abschn. B I 2). Erweist die Subkultur das Vorhandensein lebensfähiger Keime, so ist noch immer kein eindeutiges Urteil über eine allein vermehrungsbehindernde (bakteriostatische) oder abtötende (bactericide) Wirkung abzugeben. Es kann z. B. sein, daß das Mittel nur einen Teil der eingesäten Population zum Absterben bringt und einen Rest verschont. Wir haben bei der Erörterung der Züchtung des Streptococcus viridans

erläutert daß ja die Frage normales Absterben (Bakteriostase) oder auf einer abtötenden Wirkung beruhendes Zugrundegehen (Bactericidie) eine Frage des Tempos ist und daß es Grenzf...

... Beide Methoden haben ihre Grenzen die sie wie schon in Abschn B I 2 ausgeführt bei sehr kleinen Einsaaten ungeeignet erscheinen lassen Für unseren Fall ist es aber vor allem wichtig zu erfahren welches Schicksal die größeren Populationen erleiden denn mit solchen haben wir es auf der Herzklappe zu tun

Bei jedem neuen Chemotherapeuticum wird unter den ersten bearbeiteten Fragen die nach dem Wirkungstyp sein Es ist nicht zu leugnen daß den Begriffen bakteriostatische Wirkung und bactericide Wirkung besonders in der deutschen klinischen Literat...
Dies liegt daran daß häufig auf ...

... setzten Bakterienpopulation abgegeben ... hat dabei besondere Unklarheit gestiftet denn zahlreiche Autoren waren geneigt das in dem Verdünnungstest sichtbare Ausbleiben der Vermehrung ohne das Schicksal der Einsaat näher zu analysieren mit der ...
dienst ...
und ba...

nehmen ...

muß

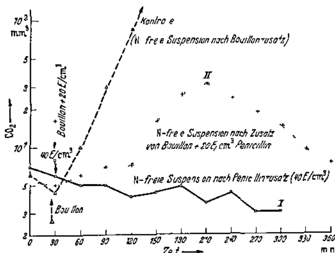
Mißt man die anaerobe Glykolyse ruhender in Ermangelung einer Stickstoffquelle am Wachstum verhinderter Streptokokken so ergeben sich in der gleichen Zeiteinheit etwa gleiche nur leicht abfallende Glykolysewerte Die Glykolysekurve verläuft halblogarithmisch dargestellt parallel der X Achse (s Abb 85 I) Setzt man zu einem bestimmten Zeitpunkt Pepton dazu so erfolgt der logarithmische (exponentielle) Anstieg der Glykolysekurve in der halblogarithmischen graphischen Darstellung als ansteigende Gerade entsprechend

der logarithmischen Vermehrung der lebenden Substanz (s Abb 88,K) Ein Zusatz von einem Desinfektionsmittel (z B Sublimat) wird augenblicklich die Kurve zu einem logarithmischen Abfall bringen, dessen Steilheit bei ein und [illegible] n Desinfektionsmittel von der Konzentration abhangt [illegible] viduen nimmt exponentiell ab Den [illegible] das Desinfektionsmittel in der logarit[illegible] Auch hier nimmt die Zahl der lebenden In[illegible]misch ab Die Wirkung eines Desinfektionsmittels ist ein [illegible]ma fur das, was wir unter „bactericidem Wirkungstyp" verstehen Er ist dadurch charakterisiert, daß, unabhangig davon ob es sich um ruhende oder proliferierende Keime handelt, augenblicklich ein von der Konzentration abhangiger exponentieller Abfall der Kurve eintritt Setzen wir zu den ruhenden Bakterien eine Menge eines Sulfonamids, z B Supronal hinzu, die beim gleichen Nahrboden erheblich uber dem im Rohrchentest fest gestellten Hemmungswert liegt, so erfolgt keinerlei Abfall (eigene Beobachtung) Setzen wir das Sulfonamid in gleicher Konzentration zu einer Kultur zu, die sich in der logarithmischen Wachstumsphase befindet, so erfolgt nach einer einige mittlere Teilungszeiten andauernden Latenzphase ohne erkennbare Wirkung ein Abbiegen der Kurve in die Waagerechte, d h die weitere Vermehrung wird unter dem Einfluß des Supronals verhindert Es kommt aber zu keinem Abfall Die Bakterien gehen aus der proliferativen Phase unter dem Einfluß des Supronals trotz der Anwesenheit einer ausreichenden Stickstoffquelle in die Ruhephase uber Diese erzwungene Ruhephase nennen wir mit HIRSCH „Bakteriostase" Sie ist dadurch gekennzeichnet daß sie nach einer bestimmten Zeit auftritt daß das bakteriostatische Mittel an sowieso ruhenden Bakterien keinerlei Wirkung mehr auslosen kann aber proliferierende Keime unter Erhaltung der Zahl ihrer lebensfahigen Individuen an der weiteren Vermehrung hindert

Wird ein Infektionsherd mit einem Mittel behandelt, welches auf Grund seines Wirkungsmechanismus oder in der gegebenen Konzentration bakteriostatisch, nicht aber bactericid wirkt so ist die Vernichtung der an der Vermehrung befindlichen Keime nur durch die Intervention der naturlichen Abwehrkrafte des Organismus moglich wie das DOMAGK und HEGLER (1944) so entschieden fur den Fall der Sulfonamide betont haben Naturlich kann der Einfluß der bakteriostatischen Mittel uber die reine Blockierung der Vermehrung hinausgehen und weitere Schadigungen veranlassen, die zwar noch mit dem Leben der Bakterienzelle vereinbar sind aber trotzdem den in Bakteriostase befindlichen Keim für die Phagocytose erheblich empfindlicher machen konnen Fur die Verhaltnisse an der Herzklappe spielen unter den naturlichen Abwehrkraften welche die durch die chemotherapeutische Bakteriostase eingeleitete „Bereinigung" vollenden, zweifellos die Blutleukocyten die wichtigste wahrscheinlich die einzige Rolle Bleibt aus irgend einem *Grunde die Mitwirkung der korpereigenen Abwehrkrafte aus,* z B durch Fibrinabschluß des Herdes (s S 224), so ist theoretisch zu erwarten, daß die Behandlung mit dem bakteriostatischen Mittel ein momentanes Nachlassen der Symptome bedeutet, unter der Voraussetzung, daß die Erreger nicht durch den normalen Absterbevorgang vollig reduziert werden, wird aber nach Aufhoren der bakteriostatischen Wirkung ein Neuaufflackern der bisher nieder[illegible] fektion die Folge sein In der Tat ist dies durch aus[illegible] Endokarditistherapie bewiesen [illegible] vorwiegend b[illegible] [illegible]ARVEY und 1930, MIRICK [illegible]amide charakteristisch, Mitarbeiter 1[illegible] Mindestdosis innerhalb daß sie oberha[illegible] — auch der hochsten — aller[illegible]

den gleichen Wirkungstyp aufweisen (HIRSCH 1942 1945) Die Konzentration hat also auf die grundsatzliche Wirkungsweise der Sulfonamide keinen Einfluß

Was nun das Penicillin, das bei der Endokarditistherapie durchschnittlich wirkungsvollste Mittel angeht so ist sein Wirkungstyp in der Anfangszeit der antibiotischen Forschung verschieden beurteilt worden In der Tat kommen bei der Beurteilung der Penicillinwirkung einige komplizierende Faktoren hinzu Diese sind 1 Der Zustand der anzugreifenden Keime (ruhend oder proliferierend) 2 die Ko[illegible]
abhangt [illegible]
der Anzahl [illegible]



zeigte nun folgendes

1 Ruhende Streptokokken werden durch Penicillin nicht beeinflußt (Abb 88 Kurve I)

2 Kippt man zu wachsenden Streptokokken Penicillin zu, so steigt die Wachstumskurve noch eine Zeitlang an, biegt dann aber um und fallt exponentiell ab (Abb 88, Kurve II) [illegible]

kurzere Zeit Wachstum und dann ein steilerer Abfall Bei noch starkeren Dosen ist die Wachstumsphase ganz kurz und wird sofort von der exponentiellen Absterbephase abgelost Noch starkere Konzentrationen werden vermutlich — dieser Schluß ist erlaubt — zwar noch Zellteilungen erlauben, auf die aber dann ganz rasch Absterben erfolgt, diese entziehen sich jedoch dem manometrischen Nachweis

Aus diesen Versuchen geht hervor daß Penicillin erst dann an der Bakterienzelle angreifen kann wenn diese sich in einem bestimmten Funktionszustand — dem Zustand der Zellteilung — befindet Diese Erkenntnis haben 1944 HOBBY und DAWSON auch dadurch illustriert daß sie die Penicillinwirkung durch wachstumsfordernde Zusätze wie Serum Paraaminobenzoesäure Dextrose wesentlich steigern konnten Ebenso erwies sich schon in den Versuchen dieser Autoren daß Stoffe die die Wachstumsgeschwindigkeit herabsetzen auch die Penicillinwirkung hemmen (s auch HOBBY und Mitarbeiter 1942) Dies ist auch dadurch ersichtlich daß nach Erreichen einer maximalen Bakteriendichte (Ende der logarithmischen Phase) das hinzugefügte Penicillin keine Wirkung gegenüber der Kontrolle zeigt (*HIRSCH* 1945) Die Wirkung des Penicillins an proliferierenden Streptokoken scheint zunächst eine bactericide Der exponentielle Absterbeverlauf der Kurve spricht durchaus dafür (Abb 89) In geringeren Konzentrationen *aber erfolgt* mit der Zunahme der Latenzzeit (Zeit zwischen dem Zusatz und *Eintritt der Wirkung*) *ein immer flacherer Abfall der Kurve* der sich schließlich vom physiologischen Abfall nicht mehr unterscheidet, *so daß also in geringeren Konzentrationen* innerhalb eines sehr engen Bereichs die Wirkung als bakteriostatisch anzusehen ist. *Während als maximaler Sulfonamideffekt nur* Bakteriostase eintritt und innerhalb denkbarer Grenzen eine noch so große Erhöhung der Konzentration eine Bactericidie nicht erzwingen kann, ist der maximale Effekt des Penicillins — vorausgesetzt daß sich die Keime überhaupt in einer angreifbaren Phase nämlich der Proliferation befinden — eine Bactericidie *die sich von der Desinfiziens* bactericidie dadurch unterscheidet daß sie erst nach einer je nach Konzentration und

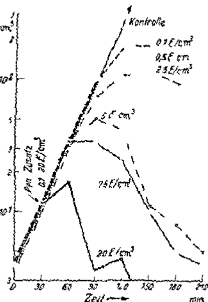


Abb 89 Wirkung verschiedener Penicillinkonzentrationen auf Viridans Streptokokken Anaerobe Glykolyse Röhr bestimmt bei [illegible]

Keimdichte variablen *Latenzzeit eintritt und offenbar ein gewisses Maximum an* Geschwindigkeit nicht überschreitet Es sei betont daß der intracelluläre Wirkungsmechanismus sich von dem der Desinfizientien grundsätzlich unterscheidet HIRSCH (1945) will deshalb die Penicillinwirkung als *degenerativ* ansehen weil erst die späteren Generationen absterben Diese orientierenden Erkenntnisse über die Penicillinwirkung *sind* seit 1945 bekannt Sie sind in vorbildlicher Klarheit von HIRSCH (1945) sowie von SCHULER (1945) am *Staphylococcus* entwickelt worden Im großen ganzen treffen diese Gesetze wie wir uns in eigenen Untersuchungen überzeugen konnten auch für Streptokokken zu (KLEIN 1952)

Einige Probleme bleiben allerdings in dieser Demonstration der Penicillinwirkungsweise noch ungeklärt Zunächst erhebt sich die Frage ob ein Absinken der Glykolyse *bis unter die meßbare Grenze* eine tatsächliche Sterilisierung bedeutet oder ob trotzdem noch lebende Bakterien persistieren Die *Stoffwechsel*analyse kann hier wegen der zu geringen Meßgenauigkeit und der relativ k[illegible] Versuchsdauer (vgl HEILMAN und HERRELL 1942) ke[illegible]

Neuere Untersuchungen an Vir[illegible]

lung der [illegible]

Viridansstreptokokken bei nicht zu kleinen Einsaaten in penicillinhaltige Nahrboden auch nach tagelanger Beobachtung der Kultur noch lebende Keime nachzuweisen sind (MASSELL und Mitarbeiter 1946)

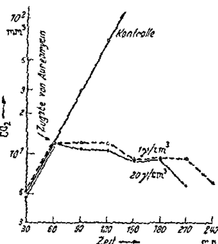
Beobachtung noch lebensfahigen Keime

gesate Population durch Penicillin vollends abgetotet werden kann hangt nach dem Erreichen der maximal abtotenden Wirkung weniger von der weiteren Steigerung der Do
der Gr
bei geg
dieser
gewiss
parallel geht Die Differenz zwischen der bakteriostatischen d h also der bei Entwicklungshemmung nur einen Teil der Keime abtotenden Wirkung und der maximal abtotenden bactericiden Dosis ist klein Bei großer Absterbegeschwindigkeit (empfindliche Stamme) und kleinem Inoculum besteht bei einer gegebenen Konzentration die großte Aussicht auf Sterilisierung und bei umgekehrten Verhaltnissen die kleinste Diese ganzen Befunde laufen darauf hinaus daß das Verhalten der einzelnen Individuen gegen Penicillin innerhalb einer Population sehr verschieden sein kann Ein gewisser bei demselben Stamm immer gleichgroßer Teil von Individuen besitzt offenbar eine hohere Widerstandsfahigkeit gegen die bactericide Wirkung des Penicillins Nur so kann man erklaren daß die Zahl der Überlebenden proportional der Einsaatgroße ist

l en
lebe
Lch

im Röhrchentest festgestellten Empfindlichkeit. Außerdem zeigen die nach Penicillineinwirkung überlebenden Individuen eine höhere Streptomycinempfindlichkeit als der Mutterstamm.

Wir ersehen aus diesen Befunden, daß die oben erläuterten Begriffe „Bakteriostase" und „Bactericidie" in dem Spezialfall der Viridansstreptokokken keineswegs alle Probleme, die das Schicksal der Population betreffen, in sich schließen. Innerhalb einer gewissen therapeutischen Breite hat die Penicillinwirkung zweifellos sowohl einen bakteriostatischen als auch einen bactericiden Effekt, wobei eine rein bakteriostatische Wirkung einen theoretischen Grenzfall darstellt. Bezogen auf den rasch zugrunde gehenden Anteil von Einsaatindividuen, ist die Penicillinwirkung bactericid, bezogen auf den andern überlebenden Anteil ist sie nur bakteriostatisch. Verschiebungen im zahlenmäßigen Verhältnis dieser beiden Anteile sind nur innerhalb gewisser



… mit Zelltod reagieren, und denen, die bei Überleben nur mit Proliferationsstop reagieren, auch bei den höchsten therapeutisch denkbaren Dosen konstant. Die Frage also, auf welche Weise eine Population von Viridansstreptokokken durch Penicillin in vitro am wirksamsten dezimiert werden kann, hängt von folgenden Faktoren ab:

1. Von der Hemmungsempfindlichkeit im Röhrchentest. Mit der Größe dieser Empfindlichkeit steigt a) die Absterbegeschwindigkeit und b) die Anzahl der abtötbaren Individuen. Ob die überlebenden Bakterienzellen über extrem lange Zeit im Zustand der Bakteriostase „konserviert" werden können, ist nicht bekannt. Jedenfalls hängt dieses von dem Milieu (s. S. 240), von der „Labilität" des Stammes und der absoluten Anzahl der Keime ab. Ein Überleben über Tage hinaus ist beobachtet worden.

2. Die Population muß die Möglichkeit haben, sich zu vermehren und damit in die „Schußlinie" des Penicillins zu kommen. Je lebhafter die Vermehrung, um so schneller die Abtötung (vgl. dazu KLEIN 1952).

3. Von der für den betreffenden Stamm charakteristischen und gleichen Heterogenität, was die Reaktion der einzelnen Bakterienzellen auf die Penicillineinwirkung betrifft, ausgedrückt im „minimalen Anteil der Überlebenden" oder „maximalen Anteil der Absterbenden".

4. Die Größe des Inoculums ist neben Punkt 3 maßgebend für die absolute Zahl der am Ende der Beobachtung noch lebenden Zellen.

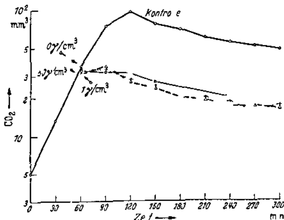
Bei entsprechender Empfindlichkeit im Röhrchentest hängt die Rate der … mal bactericid … Bei Viridans … ndividuen be… … i einen gerin… …b. 90 und 91)

In der Mitte zwischen beiden steht das Bacitracin (SPICER 1950, KLEIN 1952).

Dem entsprechen auch die klinischen Erfahrungen bei Aureomycintherapie der Endokarditis (HARVEY und Mitarbeiter 1949 HUNTER 1950) während mit Bacitracin vor allem in Kombination mit Penicillin Erfolge erzielt worden sind (WELCH 1952)

Wenn von klinischer Seite gerne der Ausdruck bakteriostatische bzw bactericide Penicillinkonzentration benutzt wird so soll dies offenbar andeuten daß der Wirkungstyp eine Frage der Dosis ist Zweifellos stimmt diese Voraus

Effekt Dieser *kann* unter bestimmten Voraussetzungen zur völligen Sterilisierung führen in anderen Fällen jedoch wird nur der Anteil der Überleben den kleiner Unter bactericider Konzentration ist also in diesen Fällen korrekterweise diejenige Konzentration zu verstehen bei deren weiterer Steigerung keine Erhöhung der Absterbequote mehr erfolgt



Diese besonderen Verhältnisse betreffen wie mehrfach angedeutet auch einen Teil der Viridansgruppe und zwar geht die Absterbegeschwindigkeit parallel mit der im Hemmungstest abgelesenen Empfindlichkeit und der Quote der auch beim maximalen Effekt Überlebenden Insoweit gibt die Penicillinresistenzbestimmung wie sie im Routineverfahren geübt wird einen gewissen Anhaltspunkt zur Abschätzung der Aussicht mit Penicillin allein überhaupt eine Sterilisierung der Bakterienpopulation realisieren zu können Die amerikanischen Autoren empfehlen jedenfalls von jedem klarbleibenden R hr ... Angaben z gewinnen Besonders

Besonders die Enterokokken die ja durchweg eine sehr hohe Resistenz zeigen verhalten sich soweit es sich bisher überblicken läßt durchweg bactericide resistent bezogen auf die Menge der überlebenden Individuen

Nach HUNTER (1950) hat Penicillin auf Enterokokken einen bactericiden Effekt ohne aber eine Abtötung aller Keime erzielen zu können Nach Tagen lassen sich regelmäßig lebende Keime nachweisen Innerhalb gewisser Konzen erneuten Vermehrung der wirkung kommen Diese Wir sahen daß bei Entero zen bakteriostaseähnlichen Gleichgewicht führt wobei aber dann bald das Abs erben überwiegt und später eine zweite logarithmische Phase erfolgt Aus der Abb 92 ist das Zonenphänomen (s unten) zu erkennen Die maximale Absterbegeschwindigkeit

erfolgt bei 5 OE/cm³, während die Zugabe von 50 OE/cm³ das Absterben deutlich verlangsamt. Offenbar liegt also hier die „bakteriostatische" Hemmungsdosis der überlebenden Keime höher als die der Mutterkultur — eine Erscheinung, die sich von den Verhältnissen bei Viridansstreptokokken unterscheidet. Dieselbe Erscheinung bei Enterokokken haben JAWETZ und Mitarbeiter (1950) beobachtet. Diese Autoren fanden bei der Untersuchung von 7 Viridans-, 18 Enterokokken- und 3 s. b. e.-Stämmen, daß sich bei Viridansstreptokokken nach 48 Std Beobachtungszeit im Verdünnungstest die nicht bewachsenen Röhrchen sämtlich als steril erwiesen. Verhältnisse, wie sie SPICER und BLITZ (1948) festgestellt haben, scheinen also bei Viridansstreptokokken glücklicherweise zu den Ausnahmen zu gehören. Bei Enterokokken wurden hingegen stets auch noch nach einigen Tagen lebende Keime gefunden. Der Streptococcus s. b. e. nimmt nach den Befunden der Autoren zwischen diesen beiden Extremen eine Mittelstellung ein. Die Einsaat überlebt bei niederen noch wachstumshemmenden Konzentrationen einige Tage (0,1—1,0 OE/cm³), wird aber durch hohe Konzentrationen (2—10 OE) abgetötet. Vorwiegend „bakteriostatisch" wirkende und die bactericide (sterilisierende) Dosis liegen für mittlere Einsaaten bei den Viridansstreptokokken demnach eng zusammen, während sie bei den s. b. e.-Streptokokken durch eine größere Dosierungsbreite getrennt sind. LOEWE und ALTURE-WERBER (1946) fanden für eine Gruppe von „mitis"- und „bovis"-Stämmen die „bakteriostatische" Dosis zwischen 0,008 und 0,25 OE/cm³, während die sterilisierende Minimaldosis zwischen 0,06 und 1 OE/cm³ lag. Die s. b. e.-Streptokokken verhalten sich nach den Angaben dieser Autoren gleichsinnig: Bakteriostase bei 0,008—0,5 OE/cm³, Bactericidie (Sterilisierung) bei 0,03—2 OE/cm³.

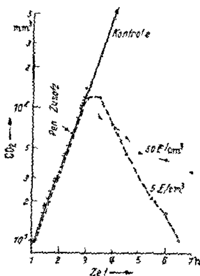


Abb. 92. Herabsetzung der Absterbegeschwindigkeit durch übergroße Penicillindosen bei Enterokokken. Anaerobe Glykolyse. Kleinste Hemmungsdosis im Röhrchentest 5 E/cm³.

Die schlechtere Prognose der s. b. e.-Fälle gegenüber der übrigen Viridansgruppe ist nach Ansicht dieser Forscher nur klinisch zu formulieren. Die sterilisierende Dosis bei Enterokokken ist, wie aus der Abb. 92 hervorgeht, ein Sonderfall: sie ist eng umschrieben. Innerhalb eines kleinen Konzentrationsbereiches kann völlige bzw. maximale Abtötung erzielt werden, während schwächere ebenso wie stärkere Konzentrationen die Überlebensrate erhöhen. Dieses Zonenphänomen (EAGLE 1948, JAWETZ und GUNNISON 1950) bedeutet theoretisch, daß noch so hohe Penicillindosen für sich allein keine Sterilisierung der Population erzielen können, im Gegenteil, daß dann die Wirkung schwächer wird; die maximal sterilisierende Konzentration muß also erst „abgetastet" werden. Dies ist für den praktischen Fall der Endokarditisbehandlung kaum zu realisieren.

Aus diesem Grunde sind gerade in neuerer Zeit Versuche unternommen worden, durch Kombination verschiedener Antibiotica einen höheren Effekt zu erzielen. Dabei wird als Basis trotzdem für die grampositiven Kokken die Penicillinbehandlung bleiben, weil sowohl in vitro als auch dem klinischen Eindruck nach vorläufig die Verwendung von Aureomycin, Chloromycetin und Terramycin trotz einzelner klinischer Erfolge (s. LEDERLE Lab. Div. 1952) eher enttäuscht hat (HUNTER 1950, MIRICK und SCHAUB 1949, BRAINERD und Mitarbeiter 1949, JAWETZ und Mitarbeiter 1950, HARVEY und Mitarbeiter 1949). Aureomycin wirkt ebenso

wie Terramycin und Chloromycetin weniger baktericid als Penicillin bezogen auf die Rate der überlebenden Individuen (Abb 90 und Abb 91) Für Enterokokken haben JAWETZ GUNNISON und COLEMAN (1950) in vitro durch Streptomycin keinen abtötenden Effekt beobachten können Von den von diesen Autoren geprüften Kombinationen wirken in vitro die Kombination Streptomycin—Penicillin am besten, während Chloromycetinzusatz die [illegible] Wirkung des Penicillins (Abtötungsgeschwindigkeit [illegible] etwa abschwacht (dies gilt nach HUNTER 1950, auch für das Aureomycin [illegible] Während jedoch bei dem untersuchten Enterokokkenstamm die optimale [illegible]konzentration (innerhalb der optimalen Zone) nur teilweise abtötend wirkte [illegible] erte ein Streptomycinzusatz die Wirkung und führte zu vollständiger Sterilisierung nach 48 Std. Es handelt sich hier also um einen über die additive Wirkung weit hinausgehenden echten Synergismus[1] Zu den gleichen Ergebnissen gelangten durch in vitro Versuche und klinische Erfahrung auch HUNTER (1950) ROBBINS und TOMPSETT (1950) NICHOLS (1948), ROBBINS (1949) MCGARVEY und FR[illegible]TENE (1950) sowie TOMPSETT und MCDERMOTT (1949) Über die Kombinationswirkung neuerer Antibiotica s SPICER (1950)

Die alleinige Streptomycinbehandlung der Endokarditis ist zuerst von klinischer Seite bei penicillinresistenten Streptokokken erprobt worden (HUNTER 1947, PRIEST und MCGEE 1946) Die Erfolge scheinen nicht überzeugend gewesen zu sein (HUNTER 1947 ROBBINS 1949) Tatsächlich haben die in vitro Tests bezüglich der Abtötungsgeschwindigkeit sowie der Rate an Überlebenden die Unterlegenheit des Streptomycins gegenüber dem Penicillin erklärt (JAWETZ GUNNISON and COLEMAN 1950, JAWETZ und GUNNISON 1950) So ist die alleinige Streptomycinbehandlung der Endokarditis ein Reservat bei gramnegativen Erregern (PRIEST und MCGEE 1946) In Deutschland haben WOLLHEIM und KLEINFELDER (1950) bei abakteriämischen und Viridansendokarditiden (3 Fälle insgesamt) über Erfolge berichtet Hier hat die Behandlung der Endokarditis mit Supronal durch die Mitteilungen der Freiburger Autoren (HEILMEYER und KEIDERLING 1947) großes Aufsehen erregt Spätere Arbeiten haben die großen Erwartungen nicht bestätigen können (SCHOEN und FRITZE 1949 MATTHES und WOLF 1949 HEINRICH 1949 SCHMIDT und LANG 1948) Die damals so lebhaft diskutierte Frage hat auch deshalb an Aktualität verloren weil sich seither die Penicillinversorgung wesentlich verbessert hat Immerhin ist die Frage nach einem Nutzen der Sulfonamid Penicillin Kombination immer wieder diskutiert worden Die in vitro Versuche haben keine vollkommene Übereinstimmung erzielt Während einige Autoren der Ansicht sind daß die durch Sulfonamide veranlaßte Bakteriostase dem Penicillin Angriffspunkte entziehe (HOBBY und DAWSON 1944, 1945) beschreiben andere Untersucher (UNGAR 1943 BIGGER 1944 MASSELL und Mitarbeiter 1946) einen echten Synergismus unterschwelliger Dosen beider Präparate Da diese Untersuchungen keine fortlaufenden Keimzählungen zur Unterlage haben sondern sich auf die Wachstumshemmung im Verdünnungstest beziehen ist die Beurteilung der Sulfonamid Penicillin Kombination nicht eindeutig Bei kompletter Sulfonamidbakteriostase und entsprechender zeitlicher Einwirkung des Penicillins ist eine Abschwachung der bactericiden Wirkung beobachtet worden (HIRSCH 1945 s auch M KLEIN und KALTER 1946) Die Frage der Indikation der Sulfonamid Penicillin Therapie in der Praxis bekommt, unabhängig vom Ausfall der in vitro Versuche ein anderes Gesicht, wenn die Permeabilitätsverhältnisse der Klappe für jedes Medikament betrachtet werden

[1] Eigene Untersuchungen (KLEIN 1952) zeigen vor allem bei extrem langsam wachsenden Viridanskeimen die überlegene Abtötungskraft der Kombination auch bei Bruchteilen der einzelnen Minimalhemmungsdosen Die Potenzierung ist mindestens 10fach

2. Voraussetzungen der Wirkung an der Herzklappe.

Nachdem die Grundbedingungen für eine in vitro-Wirkung des Penicillins diskutiert worden sind, erhebt sich naturgemäß die Frage, inwieweit die Verhältnisse an der Herzklappe einen Analogieschluß vom Reagensglastest her zulassen. Die erste Voraussetzung ist ja, daß das therapeutische Mittel in der erforderlichen Menge an die Bakterien herankommt. Relativ einfach läge der Fall dann, wenn wir annehmen könnten, daß alle Bakterien der Klappe in unmittelbarer Berührung mit dem umspülenden Blutstrom stünden. In diesem Falle wäre dann die volle im Reagensglas realisierbare Wirkung nur eine Frage der Heilmittelkonzentration im Blut.

Ohne auf pharmakologische oder klinische Fragestellungen einzugehen, sei festgestellt, daß die Blutspiegelhöhe für Penicillin von der Häufigkeit der Zuführung, von den Einzeldosen und der Ausscheidungsgeschwindigkeit abhängt. 2 Std nach der intramuskulären Injektion von 100000 OE ist der Penicillinspiegel um 0,30 OE/cm³. Bei einer Tagesdosis von 1000000 OE beträgt der Spiegel etwa 1 OE/cm³. Bei Zuführung von 10 Megaeinheiten rechnet man mit einem Spiegel um 9 OE/cm³ (Loewe und Mitarbeiter (1945). Seit der Anwendung exkretionserschwerender Stoffe hat man wesentlich höhere Spiegel erzielt, sie gehen teilweise über 50 OE/cm³. Dabei hat sich außer der p-Amino-Hippursäure besonders das Caronamid bewährt (Loewe und Mitarbeiter 1945, 1946, 1947, Grossmann und Mitarbeiter 1947, Crosson und Mitarbeiter 1947, Shaw und Mitarbeiter 1947, Boger und Harrison 1949, Boger und Flippin 1949, Baehr und Gerber 1947). Man hat sogar versucht, grobe Regeln für die notwendige Penicillinkonzentration im Blut zu geben, und hat als wünschenswert einen Spiegel angesehen, der das 4—10fache der eben wachstumshemmenden Dosis beträgt (Mokotoff und Mitarbeiter 1946, Dawson und Hunter 1946). Ebenso haben Kliniker sich bemüht, einen durchschnittlichen bakteriostatischen und bactericiden Penicillinspiegel zu unterscheiden. Nach Irmer (1949) beträgt für penicillinempfindliche Keime der erstere 0,03 OE/cm³ und der letztere 0,5—2,0 OE/cm³. Die Relativität dieser arbiträrischen Festlegungen wird nach unseren Erläuterungen ohne weiteres klar sein.

Die direkte Gleichsetzung der in vitro-Verhältnisse mit denen der Herzklappe ist aber ein reines Gedankenexperiment. Wohl sehen wir unbedeckte Bakterienrasen, die freiliegend vom Blutstrom umspült werden. Diese topographische Situation der Bakteriennester gehört aber zu den Seltenheiten. Selbst wenn bei einem Klappenstück ein histologischer Schnitt einmal einen freiliegenden Bakterienrasen zeigt, werden von demselben Fall andere Stücke und andere Schnitte ergeben, daß der Großteil der Bakterien gleichsam in Fibrin eingebettet liegt, gegen den Blutstrom durch mehr oder weniger dicke Fibrinschichten abgedeckt ist. Während die großen Bakterienrasen doch noch gegen die freie Oberfläche zu liegen, findet man kleinste Nester oder gar vereinzelte Bakterien bis hinunter in die tiefsten Schichten. Ob es Endokarditistypen gibt, die eine besonders starke Neigung zur Fibrinbildung und -abdeckung zeigen, während andere spärlicher Fibrin abscheiden, wagen wir nicht zu entscheiden — auch nicht im Hinblick auf die abakteriämischen Formen. Wenn uns zweifellos Unterschiede aufgefallen sind, so können wir diese nicht von der Komponente des nicht ohne weiteres rekonstruierbaren Alters der Läsionen trennen. Sicherlich gibt es Fälle, bei denen wahre Fibrinmauern die Bakterien von dem Blutstrom scheiden, während andere vorwiegend oberflächennahe Rasen zeigen, die nur von relativ dünnen Fibrinschichten bedeckt sind. Wie lange überhaupt ein bakterienhaltiges Ulcus ohne Fibrinabscheidung vom Blutstrom umspült werden kann, wissen wir nicht, ebensowenig wie wir die Umstände und Bedingungen der Fibrinabscheidung im Einzelfall genauer definieren können.

Diese Fibrinschichten haben nun eine erhebliche Bedeutung für die Frage des Enderfolges der antibakteriellen Therapie. Es hat sich nämlich gezeigt, daß sie für verschiedene Mittel in verschiedenem Grade permeabel sind. Für Sulfonamide haben schon 1940 Duncan und Faulkner nachgewiesen, daß ihr Permeierungsvermögen sehr gering ist. Für die subakute bakterielle Endokarditis hat Friedman (1941) darauf aufmerksam gemacht, daß Sulfanilamid und Sulfapyridin unfähig sind, einen in einer Fibrin-Blutplättchenmasse eingebetteten Bakterien

in Fibrin eingebettete
mer dezimiert werden
leichsuntersuchungen
von in Petrischalen
gegossenen Fibrinplatten im Vergleich zu Agarplatten gegenüber Penicillin Streptomycin und Sulfonamiden nach der
(Messung der Hemmungszone um das im

sation waren in Agar und Fibrin gleich groß. Die Penetrationsfähigkeit des Penicillins durch Fibrinschichten zeigte sich auch bei folgendem Versuch der beiden Autoren. Bei einem unter der Penicillinbehandlung gestorbenen Endo

gewebsproben gleich groß. Streptomycin diffundiert demgegenüber zwar etwas
ver
Sch
wie

eine 3 mm starke Fibrinschicht zu durchdringen. Es ist klar, daß unter anderem auch das Konzentrationsgefälle für die in einer bestimmten Tiefe erreichte Penicillinaktivität maßgebend ist. Günstige Verhältnisse bieten also dünne Fibrinschichten sowie hoher Blutspiegel. Stärkere Fibrinschichten erfordern demgegenüber erheblich höhere Blutkonzentrationen (s. dazu auch GERBER und Mitarbeiter 1946). Außerdem schützt das Fibrin die Keime vor der Blutbactericidie. FRIEDMAN, KATZ und HOWELL (1938)

Mit diesen Verhältnissen kommt ein erheblicher Unsicherheitsfaktor in die Therapie, der manche Diskrepanzen zwischen der in vitro festgestellten Beeinflußbarkeit des Stammes und dem klinischen Mißerfolg erklärt. Aus diesem Grunde

Ein weiterer Schluß aus den oben skizzierten Verhältn

carditis lenta besondere Verhältnisse. Mehr als bei anderen Infektionen ruht

Streptokokken), der seinerseits $^1/_4$—$^1/_8$ der Staphylokokkenempfindlichkeit zeigt. Die meisten Stämme weisen einen Koeffizienten von 2—4 auf (das entspricht Werten von unter 0,02) MEADS und Mitarbeiter (1945) fanden unter 24 Stämmen Empfindlichkeiten zwischen 0,008 und 0,3 DAWSON und HUNTER (1945) stellten später Resistenzen zwischen 0,008 und 0,14 fest, bei 3 Fällen fanden sie einen Resistenzkoeffizienten von 160—800 GOERNER und Mitarbeiter (1945) notierten Empfindlichkeiten zwischen 0,02 und 0,05. PRIEST und MCGEE (1946) fanden unter 34 Patienten nur 3mal eine Resistenz zwischen 0,1—1,0 OE/cm³. MOKOTOFF und Mitarbeiter (1946) stellten bei ihren Fällen eine Resistenz zwischen 0,015 und 0,08 OE/cm³ fest Ein gleichmäßig gutes Ansprechen auf die Therapie zeigte sich nur bei den Patienten mit einer größeren Empfindlichkeit als 0,06 Eine ähnliche Grenze setzt auch CHRISTIE (1949), der Resistenzen zwischen 0 04—0 6—1,2 OE/cm³ sah Heilungsaussicht mit 2 Megaeinheiten täglich besteht nur, wenn die Resistenz nicht größer ist als 0 08—0,16. — WARD und Mitarbeiter (1946) fanden unter 18 Fällen 12mal Resistenzen zwischen 0,01 und 0 04, 5mal um 0,08 und 1mal 0,16 — HERRING und DAVIS (1948) hatten unter 17 Fällen *Resistenzen zwischen 0,008 und 0 15 OE — In Deutschland fand LIEBERMEISTER (1949)* Resistenzen zwischen 0 05 und 0,1 OE/cm³ Diese Werte sind auch nach unseren Erfahrungen die häufigsten obwohl wir zahlreiche viridans Stämme mit Resistenzen um 2,0 E/μ gesehen haben. Diese sprechen oft auf Bacitracin an. — LOEWE und Mitarbeiter (1946) haben über die Resistenz des Streptococcus s b e berichtet, der den gleichen Anteil von relativ resistenten Stämmen haben soll wie die übrige Viridansgruppe Dabei ist die Prognose aber, unabhängig vom Hemmungswert, nach dem klinischen Eindruck besonders schlecht (LOEWE und ALTURE WERBER 1946) — SCHNEIERSON (1948) fand bei 9 S b e Stämmen 4mal Hemmungswerte zwischen 0,04 und 0 1 und 5mal zwischen 0,12 und 0,3. Nach diesem Autor liegt die Penicillinresistenz dieser Gruppe zwar etwas höher als die der übrigen Viridansgruppe, aber noch innerhalb der therapeutisch beeinflußbaren Größen

Aus allen Veröffentlichungen geht hervor, daß die Mehrzahl der Fälle einen kleineren Hemmungswert besitzt als 0 1 OE/cm³ FRIEDBERG (1950) hat unter 105 Fällen 52mal Resistenzen zwischen 0,01 und 0,04, 29mal zwischen 0,05 und 0,1 und 18mal zwischen 0,12 und 0,1 OE/cm³ gefunden Die Enterokokken sind demgegenüber erheblich resistenter (BORNSTEIN 1940) Ihre Hemmungskonzentration liegt ab 1,0 OE, wobei Resistenzen bis zu 10 0 OE/cm³ vorkommen können (HARVEY und Mitarbeiter 1949, PRIEST und MCGEE 1946 TUMULTY und HARVEY 1948, LIEBERMEISTER 1949, FRIEDBERG 1950) Die Chemoresistenz der Enterokokken ist auch den Sulfonamiden gegenüber ausgeprägt (GRUN 1949, LIEBERMEISTER 1949, WALTER und Mitarbeiter 1948) Das Wesen der Penicillinresistenz ist nicht erforscht Sicher ist, daß die Penicillinresistenz bei Streptokokken nicht unbedingt auf einer Produktion an Penicillinase beruht Außerdem zieht die Penicillinresistenz nicht notwendig Resistenzen gegen andere Antibiotica nach sich Zweifellos ist die Resistenz gegen Antibiotica eine viel „spezifischere" biologische Qualität als die Resistenz gegen Sulfonamide, bei der unter Umständen die Multilateralität der metabolischen Möglichkeiten bei Blockade eines Stoffwechselweges wie wir gezeigt haben, Umstellungen erlaubt (KLEIN 1949)

4. Resistenzsteigerung.

Wenn *bisher ersichtlich geworden ist daß eine große Reihe von am Kranken*bett nicht abschätzbaren Faktoren den erwarteten Behandlungserfolg zunichte machen können, so spielt hier als letztes Kapitel die Resistenzsteigerung eine Rolle Während bereits unter den ersten das Penicillin betreffenden Untersuchungen (ABRAHAM und Mitarbeiter 1941) festgestellt wurde, daß sukzessive Passagen in steigenden Penicillinkonzentrationen einen Staphylokokkenstamm in seiner Penicillinresistenz um das 1000fache steigern, und diese Befunde dann bestätigt wurden (RAMMELKAMP und MAXON 1942, NORTH und CHRISTIE 1946, DEMEREC 1945), stellte es sich heraus, daß eine ähnliche Resistenzsteigerung für Streptokokken in vitro wesentlich schwieriger und seltener zu erzielen war (MCKEE und HOUCK 1943) Interessanterweise nahm die Virulenz gleichzeitig mit der Resistenzsteigerung ab (vgl *GRUMBACH und HEGGLIN 1942)* Beide

erworbenen Eigenschaften, die V… ‚gefestigte' Eigenschaften. Nach … abnahme nur bei in vitro erzie… Penici… steigerung ist bei der Endokardit… worden, wo sie aber glücklicherw… auftritt wie beispielsweise die Resi… steige… der Tuberkulose. Sie ist auch … von Staphylokokken, bei denen GALLARDO (1… unter der Behandlung Resistenzsteigerun… Kliniker darüber einig, daß Resistenzstei… bei un genügender Dosierung auftreten … 1945 FLIPPIN und Mitarbeiter 1946). HUNTER (1… Patienten einmal eine Resistenzsteigerung gesehen. OGLESBY u… berichten über 2 Resistenzsteigerungen bei 44 Patienten (10fa… und … DONEGAN (1950) beobachteten eine in vivo … erfolgte Resistenzsteigerung von 0,25 OE/cm³ auf 24,0 OE … eine andere von 0,001 OE/cm³ auf 1,0 OE/cm³. CHRISTIE (1946 … mehr als einmal behandelten Fällen 2mal Resistenzsteigerung auf den … fachen Ausgangswert. LOEWE (1947) beobachtete eine Steigerung um das 40fache. FLIPPIN und Mitarbeiter (1945) registrierten Resistenzsteigerungen von 0,025 auf 0,75 OE/cm³.

Merkwürdigerweise scheint sich der Anteil der penicillinfesten Erreger zu erhöhen … der penici… 1948 schon … arbeiter (… mit 20%…

Der wahrscheinlichste Mechanismus der Resistenzsteigerung ist die sukzessive Selektion von resistenteren Spontanmutanten (DEMEREC 1945, weitere Lit. bei SUTER und VISCHER 1948). Ob es daneben auch eine echte Adaptation bzw. Induktionswirkung gibt, ist ungewiß.

5. Voraussetzungen der Dauerheilung

1946 sagte CHRISTIE in seinem Bericht: „It remains a mystery why some …

[illegible]

abgeschlossen ist. Die Unsicherheitsfaktoren bestehen demnach zuerst darin, die

Klappeninfektion zu eradizieren Die Schwierigkeiten die diesbezüglich in Rechnung zu stellen sind haben wir dargelegt Die klinischen Zeichen hierfur sind offenbar nicht immer eine Garantie dafur, daß auch die in der Tiefe der Klappe liegenden Keimnester ausgerottet sind (CHRISTIE 1946 , dormant germs", GOERNER und Mitarbeiter 1945) Die Frage des Rezidivs hat dementsprechend im Schrifttum einen breiten Raum eingenommen Den Bakteriologen und den Pathologen interessiert hier vor allem die Frage ob , Rezidive" ein Neuaufflackern von nicht beseitigten Keimnestern oder eine Neuinfektion anlaßlich einer neuen Bakteriamie darstellen Es sei gleich gesagt daß eine eindeutige Entscheidung mit bakteriologischen Mitteln sehr schwer ist, soweit es sich nicht z B um eine Neuinfektion mit einem vollig anderen Erreger handelt Innerhalb der Viridansgruppe sind, wie wir gesehen haben die Typisierungsmoglichkeiten noch so unsicher, daß es bei einem biologisch gleichartig imponierenden Rezidiv Erreger nicht moglich ist, mit der selben Wahrscheinlichkeit die Gleichheit oder Heterogenitat zum ersten Erreger anzunehmen wie beispielsweise bei den A Streptokokken, deren Typenreichtum der Entscheidung die ja auch hier keine beweisende sein kann doch einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit verleiht Dementsprechend nimmt die Klinik gewisse willkurlich festgesetzte Termine als Richtlinie Nach CHRISTIE (1946 1947) sowie HUNTER (1946) erfolgen die meisten Ruckfalle bzw Reinfektionen innerhalb der ersten 14—30 Tage nach der Behandlung, sie sind aber auch bis zu 50 Monaten nach Behandlung beobachtet worden (CANNADY 1948, THILL und MEYER 1947, PAUL und Mitarbeiter 1947 GEIGER 1947, ROSENBURG 1948 CHRISTIE 1949) Dabei betrachtet ROSENBURG (1948) alle vor einem Jahr auftretenden Ruckfalle als wiederaufgeflackerte Klappenherde und alle nach diesem Termin auftretenden Rezidive als Reinfektionen , sofern bei der ersten Gruppe die Reinfektion nicht durch besondere Grunde wahrscheinlich gemacht werden kann (z B Zahnextraktion in der Anamnese des Ruckfalles) Einen ahnlichen Standpunkt nehmen auch GEFTER und Mitarbeiter (1946) ein LIBMAN und FRIEDBERG (1948) betrachten fur die Entstehung von Ruckfallen 3 Infektionsquellen als moglich Invasionen aus Herden Mobilisierung von „ruhenden' Keimen aus Knochenmark und Milz und die in der Klappe zuruckgebliebenen Keime selbst Die Autoren legen vor allem auf den ersten Punkt sehr viel Wert und glauben die beiden anderen nicht allzu hoch veranschlagen zu mussen Danach sehen LIBMAN und FRIEDBERG Attacken nach dem bakterienfreien Stadium als Neuinfektionen an Die Hindernisse, dieser Ansicht ganz zuzustimmen liegen aber in den bakteriologischen Klappenbefunden des „bacteria free stage , bei denen sich LIBMAN (1912) nicht eindeutig festlegt und einraumt

zu vergleichenden Stamme in dem biologischen Verhalten besonders was die Kohlenhydratvergarungen anlangt, mochten wir nach unseren Untersuchungen nicht allzuviel Gewicht bezuglich der Entscheidung uber die Heterogenitat der Stamme beilegen Dazu sind diese Merkmale nicht exakt genug reproduzierbar (KLEIN und ENGELHARDT 1951) Als Beweis fur die Heterogenitat der gepruften ... Verhalten oder eindeutige

... he der Klinik Wir mochten aber an Hand ... Frage der Dauer heilungen die Wichtigk... Klappen betonen Solange die Organisations und Endothelisierungsvorgange nicht abgeschlossen

sind besteht eben immer ... der
zahlreichen Bakterieneinbru ... mit
es nach unseren histologis ... rem
größeren Prozentsatz verm ... kro
skopisch eine völlige Konsoli ...
es erlebt daß bei Klappen ...
Veränderungen boten mikro ...
und fibrinöse Entzündung ...
welch außerordentlich großer ...
matischen oder des simplex T ...
fibrinöser Art zeigen Uns er ...
... Narben setzt
...
... Schübe

abspielen un...
heilung einer
diesen schwe...
diesen circulus vitiosus mit dauerndem We... ent
zündung und Vernarbung bedingen wisse... wir nicht Vorläufig müssen wir uns bei ihrer Benennung unverbindlich ausdrücken ... wir an allererster Stelle an immunbiologische Vorgänge denken (s Abschn C IV 2) Diese Hinweise geben keineswegs einen Grund zum übertriebenen Pessimismus Wir wissen ja nicht sicher ob *jede* auch die geringfügigste entzündliche Klappen

VIII. Endocarditis fetalis (E. fet.).

Soweit wir das Schrifttum übersehen war es Gross (1941) der einen historischen Überblick der Anschauungen über die fetale E ... gibt Er vertritt die Annahme daß die E fet an entity and an important cause of congenital anomalies darstellt Diese Ansicht wurde schon früher von M...ckeberg (1907) Sternberg (1909) Herxheimer (1913) und neuerdings von Maude Abbott (1927) vertreten Nach Rokitansky Nagel (1908) und B Fischer (1911) soll die E fet das rechte Herz bevorzugen oder selten im linken Herzen vorkommen Nagel und Herxheimer nehmen bei der Pulmonalatresie eine entzündliche

folgendermaßen fixiert 1 in der Mehrzahl Mißbildung 2 in der Minderzahl fetal disease des Myokards durch toxic or infective agents 3 Pulmonal oder
... , is certainly a fetal endo
... intercurrent infection inclu
... (1933) dessen Arbeit uns
... n Zeichen einer E fe
obachtet haben Dagegen fand Gross im ganzen Schrifttum nur 3 Fal

Klappeninfektion zu eradizieren Die Schwierigkeiten die diesbezuglich in Rechnung zu stellen sind haben wir dargelegt Die klinischen Zeichen hierfur sind offenbar nicht immer eine Garantie dafur daß auch die in der Tiefe der Klappe liegenden Keimnester ausgerottet sind (CHRISTIE 1946 dormant germs GOERNER und Mitarbeiter 1945) Die Frage des Rezidivs hat dementsprechend im Schrifttum

Mitteln sehr schwer ist soweit es sich nicht z B um eine Neuinfektion mit einem vollig anderen Erreger handelt Innerhalb der Viridansgruppe sind wie wir gesehen haben die Typisierungsmoglichkeiten noch so unsicher daß es bei einem biologisch gleichartig imponierenden Rezidiv Erreger nicht moglich ist mit der selben Wahrscheinlichkeit die Gleichheit oder Heterogenitat zum ersten Erreger anzunehmen wie beispielsweise bei den A Streptokokken deren Typenreichtum der Entscheidung die ja auch hier keine beweisende sein kann doch einen hohen Grad von Wahrscheinlichkeit verleiht Dementsprechend nimmt die Klinik gewisse willkurlich festgesetzte Termine als Richtlinie Nach CHRISTIE (1946 1947) sowie HUNTER (1946) erfolgen die meisten Ruckfalle bzw Reinfektionen innerhalb der ersten 14—30 Tage nach der Behandlung sie sind aber auch bis zu 50 Monaten nach Behandlung beobachtet worden (CANNADY 1948 THILL und MEYER 1947 PAUL und Mitarbeiter 1947 GEIGER 1947 ROSENBURG 1948 CHRISTIE 1949) Dabei betrachtet ROSENBURG (1948) alle vor einem Jahr auftretenden Ruckfalle als wiederaufgeflackerte Klappenherde und alle nach diesem Termin auftretenden Rezidive als Reinfektionen sofern bei der ersten Gruppe die Reinfektion nicht durch besondere Grunde wahrscheinlich gemacht werden kann (z B Zahnextraktion in der Anamnese des Ruckfalles) Einen ahnlichen Standpunkt nehmen auch GEFTER und Mitarbeiter (1946) ein LIBMAN und FRIEDBERG (1948) betrachten fur die Entstehung von Ruckfallen 3 Infektionsquellen als moglich Invasionen aus Herden Mobilisierung von ruhenden Keimen aus Knochenmark und Milz und die in der Klappe zuruckgebliebenen Keime selbst Die Autoren legen vor allem auf den ersten Punkt sehr viel Wert und glauben die beiden anderen nicht allzu hoch veranschlagen zu mussen Danach sehen LIBMAN und FRIEDBERG Attacken nach dem bakterienfreien Stadium als Neuinfektionen an Die Hindernisse dieser Ansicht ganz zuzustimmen liegen aber in den bakteriologischen Klappenbefunden des bacteria

Untergruppe handelt nicht ohne weiteres zu fallen Einzelnen Differenzen der zu vergleichenden Stamme in dem biologischen Verhalten besonders was die Kohlenhydratvergarungen anlangt mochten wir nach unseren Untersuchungen nicht allzuviel Gewicht bezuglich der Entscheidung uber die Heterogenitat der Stamme beilegen Dazu sind diese Merkmale nicht exakt genug reproduzierbar (KLEIN und ENGELHARDT 1951) Als Beweis fur die Heterogenitat der gepruften Stamme konnen nur das verschiedenartige serologische Verhalten oder eindeutige

nik Wir
r Dauer
betonen
schlossen

haben Wir haben diese Falle darum schon in die Beschreibung der E serosa (S 108) mit aufgenommen und konnen somit hier auf diese Beschreibungen verweisen, um Wiederholungen zu vermeiden Es verdient aber hervorgehoben zu werden, daß wir bei der histologischen Untersuchung aller Herzen in Stufenschnitten noch in 3 makroskopisch unverandert erscheinenden Fallen umschriebene beginnende oder schon fortgeschrittene gleichartige Veranderungen entdeckten, so daß sich die Zahl der Falle mit E serosa auf 8 erhoht



Abb 94 Mitralsegel einer männlichen Totgeburt bei stärkerer Vergrößerung mit [illegible] von Klappen und Schließungsrand und zahlreichen glasigen Warzen am Klappenrand

[illegible] abgewogen sind Das gilt besonders fur alle Gewebsveranderungen der Herzklappe, die nicht eine Oberflachenthrombose betreffen Letztere wird [illegible] E fet wie in der ganzen E Forschung uberwertet oder fast als einziges Kenn[illegible] — Damit haben wir schon die [illegible] angeschnitten, die bei der [illegible] von Gross folgen, so fallt [illegible]

[illegible] h eine Gleichartigkeit [illegible] le und kausale Genese [illegible] der Morphogenese [illegible]

KLIPSTEIN (s GROSS) und DONAT (1939) mit ‚fresh acute valvular vegetations', nur in 11 von 53 Fällen (= 20 8%) mit valvular excrescences"



Abb 93 Mitralsegel einer weiblichen Totgeburt Zahllose winzige und größere warzenartige Verquellungen sind bei Lupenbetrachtung am vorderen und hinteren Mitralsegel erkennbar

zogen Narben von ihm ins Myokard waren im Papillarmuskel oder Wandmyokard Infiltrate, Verfettung oder Verkalkung zu sehen In einem Fall ließen sich Streptokokken, Osteomyelitis und Glomerulonephritis nachweisen — DONAT (1939) fand bei Schrumpfung und knotiger Verdickung von Mitralis und Tricuspidalis schneckenhausartig aufgerollte kernreiche Bindegewebslamellen die nach unserem Urteil der zentralen Hyperplasie von FELSENREICH und v WIESNER (1916) (s oben S 9) ähneln Das Endothel zeigte Polymor

Unsere *eigenen Untersuchungen* betreffen 21 Neu Früh und Totgeborene von denen die ersteren nur Stunden oder bis zu 2 Tagen am Leben geblieben waren Von diesen zeigten *5 Fälle* schon makroskopisch erkennbare glasige Verquellungen am Schließungsrand sowohl der rechten wie der linken Segelklappen (Abb 93 u 94) Die anderen Fälle boten makroskopisch keinen Herzklappenbefund Irgendwelche Herzmißbildungen bestanden in keinem der Fälle Mikroskopisch zeigten die Segelklappen in *den makroskopisch betroffenen Fällen den* typischen Befund einer serösen Entzündung wie wir ihn oben (S 108) beschrieben

haben Wir haben diese F... ... E serosa (S 108) mit aufgenommen un... ...angen ver weisen, um Wiederholunger ... ...l oben zu werden, daß wir bei der ... ...m Stufen-schnitten noch in 3 ma... ... Fällen um schriebene beginnende oder ... ...anderungen entdeckten, so daß sich die Z... ...

Bei der E. fet. lassen sich ... ... Der erste betrifft die *Beziehung zu He...* ...ifttum ist an der Haufigkeit des Zusamm... ...cheinen diese



Abb 94 Mitralsegel einer mannlichen Totgeburt bei starkerer Vergroßerung mit allgemeiner glasiger Verquellung von Klappen- und Schließungsrand und zahlreichen glasigen Warzen am Klappenrand

Kombinationsfalle wenig geeignet, hier die Fehlbildung und dort die Entzundung morphologisch und zeitlich oder gar kausalgenetisch abzugrenzen Wir meinen, daß diesbezüglich im bisherigen Schrifttum die Kriterien nicht erschopfend abgewogen sind Das gilt besonders fur alle Gewebsveranderungen der Herzklappe, die nicht eine Oberflachenthrombose betreffen Letztere wird auch bei der E fet wie in der ganzen E -Forschung überwertet oder fast als einziges Kennzeichen einer Herzklappenentzündung angesehen — Damit haben wir schon die Frage nach den verschiedenen *Entzundungsfaktoren* angeschnitten, die bei der E fet. vorkommen. Wenn wir hierbei der Darstellung von GROSS folgen, so fallt der geringe Prozentsatz von Klappenvegetationen oder -excrescenzen in den bisher beschriebene...

BARD (1933) ...

eigenen Beob...

auch Ver...

...n Die von uns ...zelt da, sondern ... Gleichartigkeit der Morphogenese, die uns wichtig erscheint für die formale und kausale Genese

(BRUGSCH), E maligna (BRUGSCH), E lenta als falsch oder irreführend ablehnen muß Wir können in der E-Forschung nicht die klinische Diagnostizierbarkeit den stürmischen oder schleichenden, den gutartigen oder bösartigen Verlauf allein in den
erschei
Schwier

und Grundlagen bedient

Wir haben für die bakterielle E die Bezeichnung E granulomatosa benutzt

wir jedoch bei dieser E-Form das Charakteristische des morphologischen Substrats ebenso kennzeichnen wollen wie bei der E serosa und E fibrinosa, dann kann in logischer Konsequenz keine andere Bezeichnung gewählt werden Der alte Name E
Hierbei komm
bildung gleich
mit Nachdruck vertretene Bezeichnung „Thromboendokarditis" kann — wenn überhaupt — nur bei der akuten bakteriellen E Anwendung finden Für die anderen E-Formen ist diese Bezeichnung unzutreffend und irreführend

E. Experimentelle Endokarditis.

I. Experimentelle Möglichkeiten.

Die experimentelle Forschung nimmt im Gebiet der formalen und kausalen Genese der Endokarditis bis 1939 keinen großen Raum ein In Deutschland und anscheinend in der Weltliteratur liegt bis heute keine zusammenfassende Darstellung vor Aus diesem Grunde und wegen der schlechten Zugänglichkeit des ausländischen Schrifttums bringen wir die tierexperimentellen Versuche aus
ierversuche
r Formen

Gesichts
schwierig zu
g ertragreich
ussetzung aus
Besiedlung der
gelen daß sämtliche Formen

gebracht sie haben
ur Erzeugung einer
einer Vorbereitung
bakteriellen E

bedarf Daneben haben sie gezeigt daß es eine Reihe von Vorstufen der ... gebildeten E — sei sie nun ulcerös bakteriell oder verrukös — geben kann die sich in histologischen Befunden des Subendothels äußern die von Degenerationen schwer abgrenzbar sind oder aber schon deutlich als Reizzustand im Sinne des weiter gezogenen Entzündungsbegriffes angesprochen werden müssen (s Abschn A II 1, S 11) Das Charakteristikum der älteren Arbeiten ist die Annahme der Experimentatoren daß diese Veränderungen die als morphologisches Sub... ...ten können sich niemals bei Fortsetzung ... E entwickeln daß vielmehr die ... oder suszeptible Klappe durch eine ... ge Noxe getroffen werden muß um ... In zahlreichen Fällen ist die ... nach der einer Zufuhr von lebenden Bakterien versucht worden die als Erfolgsinjektion bezeichnet wird Wir wissen heute daß die Ausbildung der verrukösen Endokarditis nicht ausschließlich davon abhängt, ob auf die Sensibilisierungsbehandlung eine heterologe Erfolgs... beha... sibili... Erfo... Tiere... Weit...

Arbeitshypothesen nach der Methodik sowie nach dem rückschauend beurteilten Typ der erzeugten Endokarditis gliedern sich die Arbeiten in 4 Gruppen

1 Versuche auf einer traumatisch lädierten Klappe Bakterien zur Ansiedlung zu bringen

2 Versuche ohne Trauma eine Bakterienhaftung durch eine geeignete nicht bakterielle Vorbehandlung zu erzielen

3 Arbeiten die ohne Einbringung von lebenden Bakterien in die Blutbahn ...

...venöse Injektion von lebenden Kulturen über kürzere oder längere Zeit verwenden

Die letzten beiden Gruppen sind für unsere heutigen Vorstellungen bezüglich der Pathogenese besonders wichtig

1 Klappentrauma und bakterielle Besiedlung

Die alten Versuche des vergangenen Jahrhunderts durch mechanische Insulte und traumatische Klappenzerstörung eine Vorbedingung zur Ansiedlung von Bakterien zu schaffen wurden bis 1939 nur zweimal wiederholt von Kinsella und Muether und von Cornil und Mitarbeitern

2 Aktivierung des Klappenmesenchyms und bakterielle Besiedlung

Diese Untersuchungen sind von der Tendenz ausgegangen durch eine geeignete Vorbehandlung mit unbelebten Stoffen das Klappengewebe in einen bestimmten Funktionszustand zu bringen Heute liegt die Wichtigkeit dieser

Die Unter-
er der sub
je nach Be-
lastung des RES durch verschiedene Körper, das normalerweise indifferente Sub endothel Speicherungs- und Resorptionsfunktionen im Rahmen des „RES im weiteren Sinne" (ASCHOFF und KYONO) akquiriert. Als Anhaltspunkt für eine erfolgte „Aktivierung" sind gewisse histologische Befunde beschrieben worden,
" und damit die Ausbildung der (bakteriellen)
Es ist gerade bei dieser Gruppe charakteri
it lebenden Bakterien fast durchweg als con
ditio sine qua non für die Ausbildung der E. angesehen wurde, wobei der bereits S. 252 erwähnte Unitarismus der damaligen Zeit bezüglich der Pathogenese aller E.-Formen eine Rolle gespielt haben mag. Eine Ausnahme bilden nur die Versuche von DE VECCHI

von Farbstoff allein erzeugte eine [illegible] ödematöse Schwellung des ganzen Klappen

Untersuchungen vor [illegible] Die Untersuchungen haben er [illegible] er der sub-
endotheliale Anteil, [illegible] je nach Belastung des RES durch verschiedene Körper, das normalerweise indifferente Subendothel Speicherungs- und Resorptionsfunktionen im Rahmen des „RES im weiteren Sinne" (ASCHOFF und KYONO) akquiriert. Als Anhaltspunkt für eine [illegible] vorden, [illegible] nellen) [illegible] akten [illegible] ls con [illegible] bereits S. 252 erwähnte Unitarismus der damaligen Zeit bezüglich der Pathogenese aller E.-Formen eine Rolle gespielt haben mag. Eine Ausnahme bilden nur die Versuche von DE VECCHI

bosc [illegible]
oder [illegible]



(Aga H art al e w ng ot a d b T a
aof sdot ıs un o erlyt g A ea nd
n a de n utof l n on I t

3 Veränderungen der ganzen Klappe ödematöse Schwellung, Auftreten von Rund/
Mononucleären und Fibroblasten mit „typical palisades of fibroblasts" bis zur

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß die geschilderten Versu
die erstaunliche Reaktionsbereitschaft des Subendothels der Herzklappe erweis
Durch eine Reihe von außerordentlich heterogenen Einwirkungen als Vo
bereitungsinjektionen gelangt dieses in einen Zustand, den wir heute in den
meisten Fällen rückblickend im Sinne unserer Vorstellungen als seröse Endo
karditis bezeichnen müssen Daß in vielen Fällen die kombinierte Behandlung

Es ist aber zu betonen, daß die Erfolgsin
sine qua non ist Unerlaßlich ist sie nur l
reaktion durch Keimbesiedlung zu einer
Bemerkenswert ist auch die Tatsache, daß es schon durch Speicherung allein gelingt, eine morphologisch sichtbare Mesenchymalreaktion zu erzielen Eine Aussage über den intimeren Mechanismus der Reaktionen bei Speicherung ist

sierung führen zu betonen

3. „Lokale Anaphylaxie" der Herzklappe.

Eine Reihe von Versuchen hat relativ frühzeitig die morphologische Ähnlichkeit gewisser Klappenläsionen mit lokal anaphylaktischen Erscheinungen erwiesen Seither sind in immer stärkerem Ausmaß die Ideen zum Durchbruch gelangt, die wir für die Entstehung der fibrinösen Endokarditis bereits ausführlich diskutiert haben (S 15, 159)

schwankten zwischen 1 5—26 cm³ ( ) bei täglichen Injektionen Eine Ful k [illegible] entstand aber auch durch eine einzige Injektion

MacNeal, Spence und Wasseen 1930 erzeugten unter Verwend [illegible] Dosen von Streptokokken bei 57 Kanin [illegible] 27mal grobe Excreszenzen [illegible] Abbildungen illustriert wurden Leider fehlt eine histologische Untersuchung

1943 unterzog Weidlich die Beobachtungen Bielings einer Nachpr [illegible] lauf [illegible]

[illegible]

MacNeal, Blevins, Pacis und Slavkin (1945) unterscheiden bei experimenteller E [illegible]

5. Diskussion der Befunde.

Fassen wir die Ergebnisse der angeführten vier Untersuchungsrichtungen zusammen, so ist als erstes hervorzuheben daß alle Methoden von Erfolg begleitet sein konnen Damit ist bewiesen, daß es viele experimentelle Möglichkeiten gibt, eine Endokarditis zu erzeugen Somit verliert die vermutete Besonderheit des Ausgangspunktes oder des experimentellen Vorgehens prinzipiell gesehen an Bedeutung Das zweite uns gleich wichtig erscheinende Ergebnis ist daß trotz so viel [illegible] oder nicht, [illegible] der Vor[illegible] en — es Jahrzehnte lang offenbar immer nur gelungen ist eine einzige Form der Herzklappenentzündung zu erzeugen *die (sekundäre) bakterielle Endokarditis* Eine Sonderstellung nehmen hierbei nur die Tierversuche der Gruppe 2 und 3 ein die in Beziehung zu oder [illegible] Ausführung [illegible] Ver[illegible] kamen Es sind dies [illegible] be[illegible] wendung von Pferde[illegible] schrieben hat Die gleiche Überlegung und Methodik lag den Versuchen von Rich und Gregory, Morf und McLean, Hawn und Janeway sowie Morf Walch und Kobernick zugrunde

Die Befunde von STREHLER (1951) sind bereits referiert (S 164) Genaue Angaben uber die Histologie fehlen

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß es gelingt, durch Maßnahmen die fruher meist nur als „sensibilisierend" angesehen wurden eine echte, ausgebildete Endokarditis zu erzeugen sofern die Behandlung lange genug erfolgt und die Eingriffe zeitlich richtig aufeinander abgestimmt sind Auch hier ist aber der Prozentsatz der Erfolgstiere nicht uberwaltigend hoch — ein Zeichen, wie wenig wir auch hier uber die Einzelfaktoren der Pathogenese wissen

4. Injektion von Bakterien ohne heterologe Vorbehandlung.

BELK JODZIS und FENDRICK (1928) injizierten 8 Kaninchen und 2 Pferden Streptokokken von Herz [illegible]
1 [illegible]
der [illegible]
unt [illegible]

karditis [illegible] Dabei wird das Fleid mit lebenden Kolibazillen subcutan und [illegible]

vasculare Histiocyten selten durch Leukocyten oder Lymphocyten, mit bakteriellen Embolien b) Lokalisierte Infiltration im Subendokard ohne Myokardveranderungen c) Beim Fehlen von Klappenveranderungen ausgesprochene perivasculare Infiltration in allen Myokardabschnitten

besonderer Lokalisation am Schließungs- oder Klappenrand finden, die sich mikroskopisch als flächenhafte oder umschriebene warzenförmige Klappenpolster erweisen.

achtunge

auch bei

carditis (

nach vorangegangenen Erkrankungen oder Schädigungen, so fanden wir häufig eine vorangegangene Diphtherie oder Ernährungsstörung, Rachitis oder Leber

Fälle echte bakterielle Infektionen. Diese

uns zur Annahme, daß eine Vielheit und

igungen solche Klappenverquellungen am

Unsere Tierversuche an Kaninchen sollten nun diesen bisherigen Ergebnissen Rechnung tragen. Wir haben darum ganz verschiedene Vorbehandlungen mit antigenen, antigenfreien und toxischen Stoffen sowie mit Fremdeiweiß vorgenommen.

1. Versuchsanordnung.

Die hier angeführten Versuchsanordnungen gelten sowohl für die folgende Gruppe der abakteriellen wie der bakteriellen E. Zur Verwendung kamen aus

lung — Gesamt

menge hsreihe 1

ebens

2. Makroskopischer Befund.

Wir werden in diesem Abschnitt der eigenen Tierversuche zunächst nur diejenigen makroskopischen und mikroskopischen Klappenveränderungen anführen und beschreiben, die zum Formenkreis der „serösen Endokarditis“ gehören und ohne Bakterienansiedlung und Thrombenbildung einhergehen.

KOBERNICK Solche Verquellungen traten sowohl als Folge der Vorbehandlungsinjektionen allein wie nach der Erfolgsinjektion auf und waren offenbar grundsätzlich unabhängig von Art und Dauer der Vorbehandlung und der Erfolgsinjektion Als makroskopische und mikroskopische Charakteristika dieser Verquellungen werden diffuse ödematöse Verdickungen oder umschriebene zell

Die neuesten
er kollagenen
her erkennen

Den Versuchen von KLINGE kommt hier darum besondere Bedeutung zu, da er ausschließlich Pferdeserum verwendete und seine Herzklappenbefunde gleichartiges morphologisches Verhalten zeigten wie die Gefäßwände und die Synovia Auf Grund seiner Versuchsanordnung und seiner Untersuchungen sind diese Verquellungszustände der morphologische Ausdruck einer Eiweißüber

der Funktion des Endothels in der Durchlässigkeit nur für bestimmte fein disperse Stoffe Sie belegen auch die Lehre von SCHUERMANN von der gestörten Schrankenfunktion des Endothels unter pathologischen Bedingungen Auf Grund der angeführten Beobachtungen und späteren Versuche der oben genannten Autoren müssen wir allerdings wie MOHR und Mitarbeiter in Frage stellen daß die

sofern
kterien
r ver

weisen zu dieser Er
gelang im Tierver
Hühnereiweiß oder
Streptokokken zu erzeugen (BOHMIG 6, 1936)

Wir müssen annehmen daß die Verquellungen bzw serösen Endokarditiden sowohl bei Zufuhr von unbelebtem Eiweiß als auch von lebenden Bakterien entstehen Sie sind si
heißt nichts andere
zuerst ebenso wie
sierung in Gestalt
Entwicklungsstadi

r dann
durch

zu beobachte
die Besiedlung nicht , gestört wird

II. Eigene Tierversuche.

a) Endocarditis serosa (abakterielle E.).

In den Untersuchungen von Herzklappen bei Kindern Jugendlichen und Erwachsenen konnten wir dartun, daß sich in allen Lebensaltern schon makroskopisch am Sektionstisch erkennbare Verquellungen des Klappengewebes mit

ın der fibrosen Grundschicht deutlich Damit erw t sich daß hier ein Kollagen schwund vorliegt verbunden mit S hwund von Lasern un l Kernen (Abb 99 u 100) — Die oben beschriel enen Lucken sind ın ı ı gen Abschnitten mit Eiweiß angefullt das nur eben bei starkster Vergroßerun ei erkennbar wird oder ausge sprochene Basophilie zeigt Dann fir len sich wolk ge oder fleckige Eiweißnieder schlage die bei Ölimmersion S hliei ı ler ange deutete Kornelung zeigen Auch l e unterge henden kollagenen Fasern neigen z u Basophilie

c) Cellulare Vorgange Bei all n bisher an gefuhrten Veranderungen haben wir nie Leuko cyten angetroffen In ganz vereinzelten Be zirken war eine Fntscheidung nicl t moglich ob eine Kernpyknose von einem untergegangenen Leukocyten oder Histiocyten stammte Fine Proliferation oder Vermehrung der En lothel zellen haben wir mehrmals beobachtet hier und da einen verstarl ten Chromatingehalt bei in takter Fndothellage

d) Lokalisation Wie die Abb 99—101 ver deutlichen sollen sind von den besel riebenen

bene warzenartige am Schliebungs ı nd Kap penrand Nur die letzteren sind makroskopisch erkennbar Bei der geringen Dicke der Kamm chenherzklappe ist nicht in jedem Lall zu ent sche

der

ı lat

flachenhaften Verquellungen Bei den all s ı

Abb 101 M tr l s von Kan   l n nn h V rlat r llun ı t Vacc ne all l   Un r geln Biz fl ele Iafte l   locard he rsa n t d utlcl si l ltarın ars et In ulat Kern   nl La rs l wun l und / lls rn l rung In ert alt des Ent tl ls (90 ×)

Vorhof oder Ventrikelseite haben wir nicht feststellen konnen Am Wandendokard des Vor hofs oder Ventrikels beobachteten wir solche Verquellungen nicht

e) Vorkommen bei den einzelnen Versuchsreihen Das Vorkommen nach dem makroskopischen Befund haben wir oben schon angefuhrt Nach dem mikro

ns wie

keiner

schließen daraus daß es eine Frage der Arbeit und Geduld ist solche Endothelschädigungen nachzuweisen Über ihre Bedeutung siehe unten (S 270)

b) Subendothel und fibrose Grundschicht In diesem Bereich zeigt das sonst lockere kollagene Bindegewebe eine Auseinanderdrängung der Einzelfasern mit Bildung förmlicher Vacuolen zwischen den einzelnen Fibrillen Nach Maßgabe der Schnittrichtung erkennt man rundliche längliche oder streifige Lücken



Abb 100 Mitralis von Kaninchen nach Vorbehandlung mit Pferdeserum und Erfolgsinjektion mit Streptokokken der Gruppe C Warzenartige Endocarditis serosa am Schließungsrand und auch am Klappenrand (links) mit umschriebenem Kernschwund innerhalb des serösen Insudates (30 ×)

zwischen den Einzelfasern die nicht anders als erweiterte Gewebsspalten zu deuten sind

Bindegewebs[illegible]

flachenhafter

sind verdickt

Azan Farbung und *eine ganz unregelmäßige Lagerung der Bindegewebskern* Deren Kerngroße schwankt ebenso wie der Chromatingehalt Bizarre Kernformen treten seltener auf als Kernschwellung mit Verblassen der Kernstruktur bis zum Übrigbleiben einfacher Kernschatten So sind hier alle Übergange zur Auflosung kollagener Fasern und von Bindegewebskernen zu erkennen Die unregelmäßige Lagerung der Bindegewebskerne ist also durch Kern und Faserschwund bedingt Bei Silberimpragnation ist der Farbunterschied zwischen verblassendem kollagenem Braun und dafur Auftreten von Silberfibrillen besonders

Wir vermuteten nach de[illegible] *kroskopis*[illegible] *Befund zu*[illegible] *großen Thromben ihren Ausgan*[illegible] *den Herzklappen genommen*[illegible] *dem mikroskopischen Befund*[illegible] *hes jedoch nur in*[illegible] *übrigen 10 Fällen von Thromben*[illegible] *in den Herzhöhlen*[illegible] *Übergang von flachenhaft*[illegible] *polsterf*[illegible] *Infiltrat*[illegible] *besonders im Vorhof*[illegible] *cheinend*[illegible] *Erst sekundär hatte dies*[illegible] *egelklappen*[illegible] *oder*[illegible]



Abb 104 Starke Vergrößerung eines Teilausschnittes von Abb 103 Text S. 1e 421 103 (90 ×)

Es lag also keine eigentliche oder echte Thrombendokarditis vor Es wird jetzt verständlich werden daß wir diese Befunde an Myokard und Wandendokard vorannehmen mußten

Es verbleiben damit nur 8 Fälle mit makroskopischer Thrombose und zu sat[illegible]
es[illegible]
Di[illegible]
kokkenvaccine Pferdeserum und Pyrifer [illegible]

Vorangehen einer serösen Entzündung ist in den frühen Entwicklungsstadien

stets erwiesen. Bei 4 Segelklappen fanden wir bei beginnenden Fällen an der Oberfläche solcher warzenartigen oder flächenhaften serösen Entzündung geschwollene oder mehrreihige Klappenendothelien und in der Tiefe intakte und zerfallene Leukocyten (Abb. 102). In etwas fortgeschrittenen Stadien sahen wir bei gleichartigem oder auch unverändertem Endothel starke Leukocytenvermehrung mit interstitiellem Fibrin und Bakterien im womöglich noch mehr verdickten Klappenpolster. Dann erfolgt Aufbruch an der Klappenoberfläche mit Endothelnekrose und zusätzliche Abscheidungsthrombose daselbst, die so mit dem interstitiellen fibrinösen und massiv leukocytär infiltrierten Klappeninsudat verbunden und an der Berührungsfläche vermischt ist, daß eine morphologische Unterscheidung nicht gelingt. Innerhalb des Klappenfibrins liegen nun große Bakterienhaufen (Abb. 103 u. 104).

3. Bakteriologischer Befund

Unmittelbar nach Tötung der Tiere erfolgte unter sterilen Bedingungen Entnahme von Herzblut und Urin, bei Versuchsreihe 1, bei Versuchsreihe 2, 3 und 6 auch noch zusätzlich bakteriologische Untersuchung von mit sterilen Instrumenten entnommenen Gewebsstücken von Milz, Leber und Knochenmark. *Herzblut* bei Versuchsreihe 1 (Vaccine) stets negativ, bei Versuchsreihe 2 (Pferdeserum) und 5 Tieren negativ, bei den übrigen bakterienhaltig, bei Versuchsreihe 3 (Puffer) stets bakterienhaltig. — *Urin* bei Versuchsreihe 1, 2 und 3 stets bakterienhaltig. — *Milz und Leber* bei Versuchsreihe 2 und 3 stets bakteriologisch positiv. — *Knochenmark* bei Versuchsreihe 2 wechselnd, bei Versuchsreihe 3 stets bakteriologisch positiv.

4. Ergebnis

Das Ergebnis entspricht in 3 Punkten nicht unseren Erwartungen: 1. bezüglich der hochgradigen, zum Teil abszedierenden Myokarditis, 2. in Hinsicht auf die intrakardiale Thrombenbildung, 3. betreffend der erzielten Stadien der Herzklappenentzündung. Da wir nur mit *einer* Keimart experimentierten, erübrigen sich hier Erörterungen über die vielleicht von der Keimart her bestimmten Bedingungen. Wir nehmen darum nur zu Punkt 3 Stellung. Wenn es uns auch gelungen ist, bei unserer Versuchsanordnung und Vorbehandlung den Nachweis
er Keimansiedlung auf der
onnten wir doch nicht alle
unserer Überlegung nicht
das Ergebnis, daß
und *nur* die Kombin
injektion zu einer
Injektion von Lebendkultur von C-Streptokokken allein gelang es nicht, eine bakterielle Herzklappenentzündung hervorzurufen. Es gelang dies ebenfalls nicht durch Vorbehandlung mit Diphtherietoxin oder Echinacin, wobei die Vorbehandlung mit Diphtherietoxin nicht ausreichend erscheint, da sie aus Dosierungsgründen nur einmalig erfolgen konnte. Da die Tierzahl bei diesen beiden Versuchsreihen gering war, können wir keine bindenden Schlüsse ziehen, aber doch vermuten, daß es mit antigenen Stoffen als Vorbehandlung leichter gelingt, eine Keimbesiedlung der Klappe zu erzielen als mit toxischen oder antigen-freien Stoffen. Dabei erscheint uns wichtig, daß eine vorhergehende Immunisierung wie bei Versuchsreihe 1 durch Vorbehandlung mit Vaccine (Gesamtmenge 14,0 cm³) und Lebendkultur (Gesamtmenge 4,0 cm³) eine bakterielle E nicht verhindert, ebensowenig eine abszedierende Myokarditis. Die bei dieser Versuchsreihe stets festgestellte Keimfreiheit des Herzblutes entspricht den Versuchen von

BLAKEMORE und ELLIOTT (1941) [illegible] konnten [illegible] Streptokokken eine starke Steigerung der Blutbacterizidie [illegible] Aktivierung des mesenchymalen Abwehrapparates erweisen [illegible] Nicht minder bedeutsam ist, daß bei allen Versuchsreihen [illegible] Vorbehandlungsarten trotz Verwendung allgemein anerkannter sensibilisierender Stoffe nur ein Teil der Tiere eine bakterielle E zeigten Es muß [illegible] auch hier [illegible] gleichartig wie bei der E des Menschen — ein Zusatzfaktor [illegible] werden [illegible] bislang unbekannt ist

Bezüglich einer weiteren [illegible] unserer Versuchsergebnisse verweisen wir — um Wiederholungen zu [illegible] — auf unsere einleitende Besprechung und Kritik (S 252, 261) die auch für die Befunde der akuten bakteriellen E im eigenen Tierversuchen Geltung haben

F. Ergebnisse für die formale und kausale Genese der Endokarditis. Folgerungen für die Klinik.

Auf Grund von Schrifttum und eigenen Untersuchungen stellen sich formale und kausale Genese heute in manchen Gesichtspunkten anders dar als vor 25 Jahren Wir möchten meinen daß die Morphologie nicht nur neuen Boden sondern auch neue spezielle Ergebnisse in der E Forschung gewonnen hat Für den Morphologen ist hierbei die Blickwendung auf die geweblichen Zwischen und Grundsubstanzen von besonderem Wert und dient neuer Zielsetzung auch wenn hier nicht gleich mit umfassenden oder klinisch verwertbaren Ergebnissen aufgewartet werden kann Formalgenetisch ist die Betrachtung eines ausschließlich cellulär verstandenen Wechselspiels zwischen schädigender Substanz und Klappengewebsreaktion einer Suche nach den gleichzeitig und gleichfalls vorhandenen Reaktionen von Gewebswasser und Grundsubstanz gewichen Das bedeutet keine Abkehr von der Cellularpathologie sondern eher eine Erweiterung und Bereicherung derselben wie wir aus den Lehren von HUECK und RÖSSLE erfahren haben Die morphologisch faßbaren Veränderungen der Grundsubstanz des Kollagengerüstes des Gewebswassers werden wir nämlich letztlich immer wieder vom Standpunkt der gestörten Funktion der Zelle her betrachten müssen Der Stoffwechsel dieser Strukturen kann nicht anders als in Abhängigkeit bzw Wechselwirkung mit der Zelle stehend konzipiert werden Insonderheit gelten diese Überlegungen für die bindegewebigen Organe oder Organgerüste mit mesenchymaler Funktion Die Herzklappe als ein solches Organ katexochen muß im Rahmen ihrer Reaktionsmöglichkeiten vor allem in den Anfangsstadien in besonderem Maße solche intracellulären Veränderungen aufweisen Ihr Nachweis steht in unseren Befunden als Ergebnis darum ganz im Vordergrund Das Ödem mit allen Übergängen zu cellulären sowie intracellulären desmolytischen Veränderungen erweist sich als der Vorläufer und Initiator von tiefgreifenden Störungen im aufgelockerten Kollagen und Elastingerüst der Herzklappe Es zeigt sich dabei daß die Gewebsbestandteile dieses Organs sehr empfindliche Acceptoren für recht heterogene Noxen sind eine Empfindlichkeit ja Reizbarkeit erweisen, die wir früher nur besonderen Bindegewebsabkömmlingen wie z B den im reticulo endothelialen System zusammengefaßten Zellelementen zuerkannten

Damit erwächst die Frage ob dem kollagenen und elastischen Gewebe der Herzklappe infolge seiner Lagebeziehung zum Blutplasma eine Sonderstellung vielleicht auch Sonderleistung eigen ist, oder ob unsere Beobachtungen erlauben gleiche Reaktionsbereitschaft und Möglichkeit auch anderen kollagenen Geweben zuzuerkennen Die neuesten Forschungen im Gebiet der Gefäßpathologie, die

Untersuchungen an Menisci Gelenkbändern Schleimbeuteln und Hygromen *bieten viele Hinweise dafür, daß der Herzklappe im Hinblick auf ihre Reaktions*bereitschaft und *form keine grundsätzliche Sonderstellung zukommt* sondern daß sie als Teil eines weiter zu verstehenden *Systems in den Reaktionen mitgeht* Immer wieder stoßen wir auf die formalgenetisch prinzipielle Gleichartigkeit der entzündlichen Reaktionen des ganzen Gefäßsystems in diesen Formenkreis gehören zweifellos eine Reihe von Prozessen die offenbar *allen* bindegewebigen Strukturen des menschlichen Organismus gemeinsam sind Wenn wir auch glauben *daß Vereinheitlichungstendenzen* und Ganzheitsbetrachtungen oftmals die *Synthese der Analyse vorwegnehmen und uns Scheinresultate liefern* so zeigt die Formulierung dieser *Zusammengehörigkeit* durch die *amerikanischen Autoren* als collagen diseases doch Ansatzpunkte für die weitere Herausarbeitung dieser Analogien auf und sollte den Morphologen dazu anregen neues Material beizubringen Nach den bisher vorliegenden Ergebnissen spielen sich diese wenn nicht spezifischen so doch sowohl charakteristischen als auch geweblich begrenzten Erkrankungen *des Bindegewebes* zwar zwischen den beiden von RÖSSLE *aufgestellten Eckpfeilern* seröse Entzündung *und* Sklerose ab *gehen aber in ihrem* Formenreichtum und in ihrer Bedeutung darüber *weit hinaus* Legen doch auch unsere am Bindegewebe der Herzklappe gemachten Beobachtungen und Befunde nahe daß dem Bindegewebe nicht nur statische und mechanische sondern auch kolloidchemisch zu formulierende Bindungsfunktionen im Hinblick auf die Wasserbewegungen zuerkannt werden müssen wie sie in diesem Ausmaß dem *Epithelgewebe nicht eigen zu sein scheinen* *Das Studium der formalen Genese* der Endokarditis läßt bei *diesen* Bindungsfunktionen Gradunterschiede im Sinne eines Entwicklungsablaufs erkennen dieser muß nicht nur die sekundäre Folgeerscheinung eines dysorischen Schadens der Membran sein sondern ist gleicherweise Ausdruck einer *geweblichen* Eigengesetzlichkeit Immer mehr sind wir beim Studium der Endokarditis zu der Einsicht gekommen daß die ausschließliche *Betrachtung der Endothelschranke als Angriffsort der Schädigung und als beherrschender Ausgangspunkt* des weiteren Ablaufs den vielfältigen Erscheinungen nicht gerecht werden kann Inwieweit eine Schädlichkeit ausschließlich membranbezogen und inwieweit sie auch auf das jenseits der Endothelschranke liegende Gewebe wirkt ist zwar bis zu *einem* gewissen Grade mit den Methoden der Pharmakologie abzuschätzen wobei sich aber nur eine beschränkte Anzahl von *Stoffen als ausschließlich endothelaffin erweist* *Wir können* diese Endothelselektivität aber bei Störungen deren auslösende Noxe wir nicht genau kennen keinesfalls im Analogieschluß verallgemeinern und entzündliche Ödeme einfach als Dichtigkeitsdefekt der Endothelhaut betrachten Der Morphologe wird zudem in den seltensten Fällen in der Lage sein das Substrat dieser Permeabilitäts*störungen am Endothel zu finden* Gerade bei *unseren serösen Endokarditiden erweist sich* das Endothel zunächst fast durchweg als intakt Die Annahme von durchaus flüchtigen morphologisch nicht faßbaren Endothelstörungen ist zwar grundsätzlich nicht von der Hand zu weisen bringt uns aber in diesen Fällen kaum weiter Wir verweisen hierzu auf unsere schematischen Konzeptionen im Abschn A II 1 (S 14) *Solche* auf unsere *morphogenetischen Befunde* gegründeten *Überlegungen* und *Vorstellungen erweitern* die bisherige Faktorenbasis der kausalen Genese der Endokarditis — und vielleicht nicht nur dieser *allein* sondern auch anderer Abschnitte des Blutgefäßsystems *Diese* Erweiterung hat vorläufig mehr die Bedeutung eines Programms wobei wir die Frage stellen inwieweit neben der primären Endothelschädigung *eine mit dieser pathogenetisch* gleichgeordnete primäre Störung jenseits der *Endothel*schranke für die Entstehung der frühen *Veränderungen* der Endokarditis verantwortlich sei

Eine ganz besondere Bedeutung bekommen diese Überlegungen, wenn wir funktionell denkend von der Bereitschaft gewisser bindegewebiger Bezirke ausgehen, sich in den Abwehrapparat des alten Mesenchyms einzugliedern, d. h. im Rahmen einer allgemeinen Steigerung der resorptiven Leistungen (SIEGMUND) eine Resonanz zu zeigen, die in Abb. E I 2 dargestellt worden ist. Auch hier spielt das jenseits des Endothelüberzuges gelegene lockere Bindegewebe die Hauptrolle. Die experimentell erschließbare Beteiligung an zahl

komplex zunächst nur eine quantitative, aber keine qualitative Antwort ergeben wird. So werden wir vorerst annehmen müssen, daß voneinander sehr verschiedene pathogenetische Mechanismen zu einer Endokarditis führen können. Die experimentelle Forschung, insbesondere die immunbiologisch orientierten Arbeiten, geben uns aber einen Hinweis darauf, daß von Sonderfällen abgesehen

sachlich die Unterschiede eher quantitativer als qualitativer Natur sind. Diese Auffassung wird uns unter anderem auch dadurch nahegelegt, daß in und kurz

Endokardit
in den pat
soweit wir
überhaupt noch einen abgrenzbaren Inhalt zusichert.

Es wird aufgefallen sein, daß wir in dieser Darstellung gegenüber immunbiologischen Erwägungen im Hinblick auf das Endokarditisproblem eine fast überkritische Haltung zeigen. In der Tat klafft eine Lücke zwischen dem, was der behandelnde Arzt als „Reaktionslage" aus Blutbild, Bluteiweißanalyse

Temperatur, Allgemeinbefinden, der Pathologe aus dem Ausmaß sowie Typ der cellulären Reaktionen erschließt, und dem, was mit den Methoden und den Begriffen der Immunbiologie in dem speziellen Fall zu beweisen ist. Dieser Gegensatz zieht sich auch durch die experimentelle Forschung. Wir möchten aber meinen, daß die oftmals uferlose Ausweitung des Immunitätsbegriffes in der Endokarditisforschung die Gefahr in sich birgt, daß *Erscheinungen, die vorläufig nicht zu erklären sind,* mit der Zuweisung zu Begriffsinhalten wie „Reaktionslage" — die ja oftmals eine gewisse Resignation bedeutet — forschungsmäßig auf das tote Geleise geraten, statt daß versucht wird, sie in Experiment und Beobachtung auf bereits bekannte Einzelphänomene zurückzuführen. Wenn auch die erwähnte Diskrepanz keineswegs einzig dasteht — man denke nur an die Tuberkulose —, so ist doch ihre Forderung nicht weniger dringlich, zumal wir glauben, daß neue grundlegende Erkenntnisse im Hinblick auf die Entstehung *der Herzklappenschäden vor allem von der Seite der Immunbiologie her zu erwarten sind.* Die Resultate der immunbiologischen Rheumaforschung berechtigen zu diesen Erwartungen.

Ähnliche Überlegungen gelten auch für unsere Vorstellungen über den Anteil dessen an Entstehung und Ablauf der bakteriellen Endokarditis, was mit „Virulenz" und „Pathogenität" bezeichnet wird. Die Anwendung dieser komplexen Begriffe in der Diskussion der Endokarditis wird nur dann Nutzen bringen, wenn es in der Zukunft gelingen wird, *ihre einzelnen Faktoren zu analysieren und dafür experimentell exakt reproduzierbare Maßstäbe zu finden.* Gerade die Forschungen über die Antigenstruktur der A-Streptokokken eröffnen diesbezüglich neue Aussichten. Völlige Unkenntnis müssen wir aber noch bezüglich der fakultativ pathogenen vergrünenden Streptokokken bekennen. Wir wissen noch nicht, ob einzelnen dieser Keime — auf die Herzklappe bezogen — ein höherer Grad krankmachender Eigenschaften zukommt als anderen, ob also einige dieser Typen die Herzklappe mit besonderer Vorliebe besiedeln. Eine Klärung ist wohl nur mit der weiteren Erforschung ihres Antigenmosaiks zu erwarten. Diese ist auch *Vorbedingung dafür, daß die Frage der immunbiologischen Auseinandersetzung des Organismus mit diesen Keimen im Sinne der Sensibilisierung und der Antikörperbildung in der Zukunft befriedigender beantwortet wird als heute.*

Wir möchten zum Ausdruck bringen, daß uns die frühesten Veränderungen der Endokarditis für das Verständnis ihrer Pathogenese weitaus wichtiger erscheinen als die klinisch eindrucksvollen Formen z. B. der sekundär bakteriell besiedelten Spätstadien. Hier liegt unseres Erachtens der Ansatzpunkt weiterer Forschung. So möchten wir noch einmal aussprechen, daß die klinisch erkennbare bakterielle E. keine bakterielle Erkrankung sui generis, sondern dem Wesen nach als eine bakteriell bedingte Komplikation einer schon vorher bestehenden Endokarditis anzusehen ist. *Dies wird das therapeutische und prophylaktische Handeln in einem anderen Licht erscheinen lassen.* Wir werden zwar unter Umständen durch die Antibiotica den aufgepfropften Superinfekt der Herzklappe beseitigen können. Den endgültigen Schutz der Herzklappe vor Neuinfektionen dur[illegible] ge[illegible] Beseitigung der in den meistens narbig veränderten [illegible] n [illegible] schleichenden serösen und fibrinösen [illegible] t [illegible] erzwingen, eben[illegible] bahn aus dem [illegible] we[illegible]

[illegible] rophylaxe möglich [illegible] einzelne Krankheitsbedingungen, deren [illegible] mit diesen Prozessen feststeht, von gefährdeten Individuen

fernzuhalten z B Infektionen mit A Streptokokken Leider sind wir in Deutschland in dieser Hinsicht noch in er Unkei ntnis der Typenhaufigkeit der Typenverteilung und der epi lem lo, chen Fal , en so daß uns die Basis einer wirksamen Bekampfung fehlt W i mu sen uns lamit begnugen dem Kliniker zu zurufen, jede Infektion mit A S t (ok kken als e n uber dem Kranken schweben des Damoklesschwert zu betra ht ı anz be ((ners wenn ein alter Herzfehler nachweisbar ist oder ein fruhe r ihe imatischer Schub wahrscheinlich gemacht werden kann Ob wir uns entsch (ße i sollten eine Dauerprophylaxe mit Sulfonamiden fur alle Trager von Vitien e i z ifuhren in Analogie zu der Chininprophylaxe der Malaria wird der Kliniker u Epidem (lo e zu entscheiden haben In Amerika sind diesbezugl he Ver u he at (hemen l erfolgreich unternommen worden (FLIPPIN, MAYCOCK un l WHITE 1946) Wenn man die Todesursachenstatistik unter diesem Gesichtspunkt betrachtet kommt he er Aufgabe eine Bedeutung zu die nicht geringer ist als diejenige les Krebs und Tuberkuloseproblems Dem gegenuber wird die Beherrschung von massiveren Bakteriamien im Hinblick auf die Verhutung der Sekundarbesiedlung durch antibiotischen Schutz vor operativen Eingriffen nur eine bedingte Bedeutung fur das Gesamtproblem haben da wir ja damit immer nur einen sehr kleinen Teil der Bakterieneinbruche in die Blutbahn bekampfen konnen

Weitere Ergebnisse fur die Klinik haben wir in folgender Tabelle zusammengestellt, die das von uns untersuchte Beobachtungsgut von 300 obduzierten

Tabelle

	Zahl der Falle	Jahrzehnt									Klinisch		
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	+	—	Vitium
I Endocarditis serosa													
II Endocarditis fibrinosa													
1 E verrucosa simplex	44	1	4	3	2	9	4	13	8		3	38	4
2 E verrucosa rheumatica	76												
akut	5		2	1	1	1					3	2	—
rezidivierend	47		2	1	5	14	12	5	7	1	3	18	26
abgelaufen	9				2	1	1	3	2		—	8	1
abgelaufen u F simplex	15					2	3	3	6	1	1	8	6
III Endocarditis chronica fibrosa	118			3	6	12	2[illegible]	26	41	5	15	82	21
IV Endocarditis granulomatosa													
1 akute bakterielle E	15			3		3	4	4	1		3	8	4
2 chronische E ulcero polyposa (lenta)	47		2	8	9	15	6	4	3		34	9	4

Endokarditisfallen umfaßt Wenn wir uns in unserem zahlensuchtigen Zeitalter sowie als Arzte vor den Gefahren statistischer Auswertung huten sollen — die Rangstellung der einzelnen Endokarditisformen in der Haufigkeit der Obduktionsbeobachtungen mochten wir doch hervorheben Wir fin len die E chronica fibrosa recurrens weit voraus an erster die E verrucosa rheumatica an

[illegible] simplex

die

das

Am

nea

hl

diagnosen Diese Prozentzahlen verbes ern sich [illegible] Kli

nischen Diagnostik, wenn man die als Vitien erkannten Falle in den einzelnen

Gruppen zurechnet. Wir möchten aber noch einmal hervorheben, daß im klinischen Denken bis heute *merkwürdig fest der Irrtum verwurzelt ist, daß die* Diagnose „altes Vitium" gleichbedeutend sei mit abgelaufener, vernarbter (und *in diesem Sinne verheilter*) Endokarditis. *Das ist im* pathologisch-anatomischen Sinne nie der Fall! Von der Seite der Therapie her bedeutet also in unserem Beobachtungsmaterial die Gruppe „Vitium" darum *keine antibakterielle Prophylaxe*, d. h. im strengen Sinne also eine Fehldiagnose, zum mindesten was die Konsequenzen betrifft! So gesehen ist diese Gruppe der „Vitien" doch sehr groß. Sie stellt sich auf $^1/_5$ (65 Fälle = 21,7%) des Gesamtmaterials. Hinzu kommen 173 klinisch unerkannte Fälle = 57,7% der Gesamtzahl.

Die Folgerungen für die Klinik sind damit offensichtlich. Wir erleben Todesfälle von Endokarditiskranken, die oft lange Zeit — oft nachweislich Monate oder Jahre — vom praktischen Arzt, Facharzt oder von einer Klinik wegen eines ‚Myokardschadens' oder eines kombinierten Vitiums mit Strophanthin oder anderen Herzmitteln behandelt worden sind. *Immer nur wurde die gestörte* Funktion der Herzklappen oder des Herzmuskels angegangen. An das Bestehen *einer floriden Endokarditis oder eines Rezidivs wurde nicht gedacht.* Wenn wir auch die Unmöglichkeit erkennen, alle Fälle mit oftmals geringfügigen Veränderungen *klinisch zu erfassen*, so ergibt sich unseres Erachtens für den *Kliniker die* Folgerung, lieber einmal zu oft eine floride E. anzunehmen und entsprechende Vorsichtsmaßregeln zu treffen, als zuzuwarten, bis die klassische Ausprägung des Bildes die Aussichten einer Heilung vermindert. Dabei wird bei den klinisch nicht diagnostizierbaren, aber vermutbaren Fällen der E. serosa und E. verrucosa simplex vor allem auf Grund alter Vitien die skizzierte Prophylaxe im Vordergrund stehen, während bei dem geringsten Verdacht einer Sekundärbesiedlung mit allen Mitteln versucht werden sollte, diese Zusatzinfektion zu klären, um mit der antibiotischen Therapie zu beginnen. Wie schwierig gerade dies letztere sein kann, geht aus dem Abschn. B. I, C, VI, 6 hervor. Das Problem des Keimnachweises in vivo wird darum dem Kliniker ganz besonders dringlich erscheinen müssen. Leider bedeutet die Verbesserung der Züchtungsmethoden keine Aufgabe, die die Schwierigkeiten grundsätzlich zu lösen verspricht. Es wird deshalb versucht werden müssen, den Nachweis der Sekundärbesiedlung auf indirektem Wege zu ermöglichen, obwohl die Schwierigkeiten der Immunbiologie heute in dieser Hinsicht unüberwindlich scheinen mögen.

Für uns selbst sehr enttäuschend waren die Auswertungsmöglichkeiten der Sektionssaalbakteriologie. Trotz jahrelangen Bemühens ist es uns unmöglich, eine Aussage über die Häufigkeit der Sekundärbesiedlung der serösen und fibrinösen Endokarditiden zu machen, da die agonalen Einbrüche den größten Teil der kulturellen Befunde zunichte machen. Bei der Auswertung der bakteriellen Endo*karditiden sind die Schwierigkeiten prinzipiell die gleichen, wenn hier auch öfters* ein verwertbares Resultat erzielt werden kann. Das bedeutet in praxi, daß 1. ein *Pathologe, der nicht über ein gut* eingerichtetes bakteriologisches Laboratorium und bakteriologisch geschulte Mitarbeiter verfügt, nur falsche bakteriologische *Herzklappenbefunde ernten kann*. Das besagt, daß 2. trotz solcher Bedingungen nur in Ausnahmefällen vom Sektionssaal *allein* eine bakteriologische Diagnose über *die jeweilige Endokarditisform abgegeben werden kann*. Bei der überraschenden Häufigkeit klinisch stummer Herzklappenerkrankungen ist dieses Versagen der *Sektionssaalbakteriologie ein schwerer Schlag für Pathologie* und Bakteriologie, und nicht nur für die Endokarditisforschung allein!

Der Arzt am Krankenbett *erlebt die Problematik der Endokarditis stärker*, lebensnaher, drängender und deprimierender als der auf längere Sicht arbeitende Theoretiker. Für ihn mag es im *Hinblick auf den Kranken vielleicht weniger*

wichtig sein, die ungelösten Fragen der Pathogenese zu erkennen und scharf zu fassen als vielmehr zu Hilfe zu eilen, therapeutisch zu handeln. So mag in manchen uns wesentlich erscheinenden Punkten der Kliniker das Gefühl

Abhandlung

Literatur.

59 46 (1933). — APPLETON jr., J. L. T.
ency of streptococcal types in periapical
AQUA, G. Über aktinomykotische Endo
Über die Ursachenforschung der Myo
4). — Pathologische Anatomie. 8. Aufl.
sillectomy on rheumatic infection. Amer.
Über Bau und Entstehung des chroni
itis. Virchows Arch. 231, 111 (1921). —

Assmann H u H Moormann Erfahrungen mit Penicillin Dtsch med Wschr 1948 I 461 — Aufdermaur M Über Endocarditis tuberculosa und kongenitale Lungentuberkulose Schweiz Z Tbk 4 197 (1947) — Auxilia F La bacteriemia tifosa nell infanzia — Ricerche non metodo di arricchimento Riv clin pediatr 32 818 (1934)

Baehr G Renal complications of bacterial endocarditis Trans Assoc Amer Physicians 46 87 (1931) — Baehr G and I E Gerber Penicillin treatment of subacute bacterial endocarditis Adv Int Med 2 308 (1947) — Baehr, G and A D Pollack Disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma J Amer Med Assoc 134 1169 (1947) — Bahrmann E Über die fibrinoide Degeneration des Bindegewebes Virchows Arch 300 342 (1937) — Baillie Morbid Anatomy S 46 1797 — Baker L A u D Musgrave A study of mitral stenosis in patients who survived the age of 50 Ann Int Med 26 901 (1947) — Baldassari V Beitrag zur Histologie der Endokarditis Zbl Path 20 9? (1909) — Bals, M Ausführung der Blutkultur während der Behandlung mit Sulfonamiden Schweiz med Wschr 1944 1930 — Barbagallo G La sterno medulla culture nelle malattie infettive Policlinico Sez med 45 230 (1938) — Barber M, and M Roswadowska Dowsenko Infection by penicillin resistant staphylococcus Lancet 1948 II 641 — Barrington F J F and J D Wright Bacteremia following operations on the urethra J of Path 33 871 (1930) — Battistini G Sui rapporti tra coagulazione del sangue e complemento Fisiol e Med 3 Nr 4 (1932) — Bayne Jones S The blood vessels of the heart valves Amer J Anat 21 449 (1917) — Beamer P R E H Reinhard and I J Goodof Vegetative endocarditis caused by higher bacteria and fungi Review of previous cases and report of two cases with autopsies Amer Heart J 29 99 (1950) — Becher E Über Kriegsendokarditis Münch med Wschr 1921 II 267 — Beck A Ein Beitrag zur Frage des Zusammenhanges von Herdinfektion und Allgemeinerkrankung Zbl Bakter 12? 385 (1932) — Beeson P B E S Brannon and J V Warren Observations on the sites of removal of bacteria from the blood in patients with bacterial endocarditis J of Exper Med 81 9 (1945) — Beisch K Über die Bedeutung der fibrinösen Gewebsentzündung für die Entstehung endokarditischer Exkreszenzen Verh dtsch path Ges 19?0 (34 Tagg) Beitzke, H Über die sog weißen Flecken am großen Mitralsegel Virchows Arch 163 343 (1901) — Zur Einteilung der Endokarditis Berl klin Wschr 1920 1233 — Belk W P F J Jodzis and E Fendrick The lesions in animals inoculated with streptococcus cardio arthritidis Arch of Path 6 812 (1928) — Bell E T Glomerular lesions associated with endocarditis Amer J Path 8 639 (1932) — Benedict J Histologische Unterschiede der durch Endokarditis und Lues verunstalteten Aortenklappen Virchows Arch 281 780 (1931) — Beneke R Ernst Neumann s fibrinoide Degeneration bei Endocarditis verrucosa Schweiz med Wschr 1935 313 — Bennhold H F Kylin u S T Rusznyák Die Eiweißkörper des Blutplasmas Dresden u Leipzig Theodor Steinkopff 1938 — Benninghoff A Blutgefäße und Herz In Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen Bd VI, S 1 Berlin Springer 1930 — Bensley S H On the presence properties and distribution of the intercellular ground substance of loose connective tissue Anat Rec 60 93 (1934) — Bergey Manual of Determinative Bacteriology Baltimore 1939 u 1948 — Bernays A C Entwicklungsgeschichte der Atrioventrikularklappen Gegenbauers Jb II (1876) — Bernstein M Subacute bacterial endocarditis following the extraction of teeth Report of a case Ann Int Med 5 1138 (1932) — Bevans M and S A Wilkins jr Tuberculous endocarditis Amer Heart J 24 843 (1942) — Bieling, R Herdinfektion und Immunität Verh dtsch Ges inn Med 42 438 (1930) — Experimentell erzeugte chronische Infekt Arthritiden Rheumaprobl 2 20 (1931) — Bigger J W Synergic action of penicillin and sulphonamides Lancet 1944 II 142 — Bingold K Über ein neues Blutkulturverfahren in Gelatine Münch med Wschr 1923 II 979 — Über eine durch anaerobe Streptokokken verursachte Endokarditisform Dtsch med Wschr 1932 I 443 — Die septischen Erkrankungen Wien u Berlin Urban & Schwarzenberg 1937 — Über das Wesen der Sepsis und ihre Erscheinungsform Dtsch med Wschr 1947 56 — Birkhaug K E Rheumatic fever Bacteriologic studies of a non methemoglobin forming streptococcus with special reference to its soluble toxin production J Inf Dis 40 549 (1927) Bishop jr L F u M Trubek Bicuspid aortic valve A differential study between inflammatory and congenital origin J Techn Methods 15 111 (1936) — Bjorling F Über mukoides Bindegewebe Virchows Arch 205 71 (1911) — Blaird M J Frank and O Saphir Experimental endocarditis in dogs Arch of Path 27 494 (1939) — Blakemore F S D Elliott u J Hart Mercer Studies on suppurative polyarthritis (joint ill) in lambs J of Path 52 57 (1941) — Le Blanc Die Verwendung 10prozentiger Peptonbouillon als Nährboden für aerobe und anaerobe Bakterien Med Klin 1921 Nr 12 — Bliss E A u C A Chandler In vitro studies of Aureomycin a … agent Proc Soc Exper Biol a Med 69 467 (1948) — B… …allern Penicillin in subacute bacter… …(5) — Blumenberg W … Arch f Hyg 109 237 u

(1933) — Bock H E Sepsis Klin Wschr 1936 II 1138 — Über den Wert der bakterio

lated *intracutaneously or intravenously* Arch of Path 15 [illegible] — [illegible]
and F F Harrison Penicillin plasma concentrations increase and prolongation with

CABOT R C Facts on the heart Philadelphia W B Saunders Company 1926 — CAMELIN A GARNUNO, VIGNEAL et FORESTIER Les sigmoidites aortiques infectieuses malignes a hémocultures négatives pénicillino resistantes Presse méd 55 870 (1947) — CAMELIN A A GUIBERT C NOYER et A TAPEL La forme à hémoculture négative de la maladie d Osler Arch Mal Coeur 41 74 (1948) — CANNADY, E W The successfull use of penicillin in the treatment of subacute bacterial endocarditis Illinois Med J 93 94 (1948) — CAPELLI F Erste Untersuchungen uber die entzündlichen Schädigungen des Endokards beim menschlichen Fotus Vorläufige Mitteilung Pathologica (Genova) 24 103 (1932) — Endocardite fetale Sperimentale 87 129 (1933) — CAPLANS M Influences affecting the growth of microorganisms latency inhibition and mass action J of Path 14 1 (1910) — CAVELTI P A Studies on the pathogenesis of rheumatic fever Arch of Path 39 148 (1945) 40, 158 (1945) 2 119 (1947) — CECIL R L E E NICHOLLS and W J STAINSBY Bacteriology of the blood and joints in rheumatic fever J of Exper Med 50 617 (1929) — CEELEN W Zur Kenntnis der Endaortitis lenta Med Klin 1926 Nr 22 — CHAIN F and E S DUTHIE Identity of hyaluronidase and spreading factor Brit J Exper Path 21 324 (1940) — CHIARI H Zur Frage des Übertretens der Diphtheriebazillen in die Blutbahn und ihrer Ansiedlung in inneren Organen Wien klin Wschr 1935 685 — Zur Pathologie der Endokarditis Wien klin Wschr 1942 217 — Pathogenese der rheumatischen Erkrankungen Wien klin Wschr 1950 749 — CHRISTIE R V Penicillin in subacute bacterial endocarditis Report of Research Council on 147 patients Brit Med J 1946 381 — Med J Austral I 349 (1946) Ref Dtsch med Wschr 1946 278 — Sitzgsber Sect Gen Med Roy Inst 8 Sept 1947 Lancet 1947 II 397 — Penicillin in subacute bacterial endocarditis Report to the medical Research Council on 269 patients treated in 14 centres appointed by the Penicillin Clinical Trials Committee Brit Med J 1948 I — Penicillin in subacute bacterial endocarditis Brit Med J 1949 II 950 — CHRYSSOWERGIS B Die praktische Differentialdiagnose in der Streptokokkengruppe Zbl Bakter 133 435 (1935) — CILOTTI M Über die Mukoidsubstanz der Herzklappen mit besonderer Berucksichtigung ihrer Beziehungen zum elastischen Gewebe Pathologica (Genova) 24 819 (1933) — CLAGETT jr A H and E H SMITH jr Subacute bacterial endocarditis and dental extraction J Amer Dent Assoc 28 1841 (1941) — CLARK F R and F L CLARK Further observations on living lymphatic vessels in the transparent chamber in the rabbit s ear Their relation to the tissue spaces Amer J Anat 52 273 (1933) — CLARK F and B J KAPLAN Endocardial arterial and other mesenchymal alterations associated with serum disease in man Arch of Path 24, 458 (1937) — CLARKE R M and R B HAINING Neisseria catarrhalis endocarditis Ann Int Med 10 117 (1936) — CLAUDE H et C LEVADITI Endocardite chronique à forme ulcéreuse de la paroi auriculaire gauche avec infiltration calcaire consecutive Bull Soc anat de Paris LXXIII e anno 1898 XII 5 serie 641 — CLAWSON B J An analysis of two hundred and twenty cases of endocarditis with special reference to the subacute bacterial type Arch Int Med 33 157 (1924) — Arch of Path 1 911 (1926) — Experimental rheumatic myocarditis Arch Path a Labor Med 2 Nob (1926) — Experimental subcutaneous rheumatic nodules Amer J Path 4 565 (1928) — Experimental rheumatic arteritis Arch of Path 6 947 (1928) — Experimental streptococcic inflammation in normal immune and hypersensitive animals Arch of Path 9 No 6 (1930) — Rheumatic heart disease an analysis of 796 cases Amer Heart J 20 454 (1940) — Relation of the Anitschkow myocyte to rheumatic inflammation Arch of Path 32 760 (1941) — Experimental endocarditis with fibrinoid degeneration in the heart valves of rats (Special reference to the fibrinoid) Arch of Path 50 68 (1950) — CLAWSON B J and E T BELL A comparison of acute rheumatic and subacute bacterial endocarditis Arch Int Med 37 66 (1926) — CLAWSON B J E T BELL and T B HARTZELL Valvular diseases of the heart with special reference to the pathogenesis of old valvular defects Amer J Path 2 193 (1926) CLEMENT D H and W R MONTGOMERY Subacute bacterial endocarditis Report of a case with apparent failure of sulfonamide prophylaxis complicated by massive hemoperitoneum Ann Int Med 22 274 (1945) — COBURN A F The rheumatic fever problem Amer J Dis Child 70 339 348 (1945) — COBURN A F and R P PAULI J Clin Invest 1 769 (1935) — COBURN A H. The factor of infection in rheumatic state Baltimore Williams a Wilkins Company 1931 — Studies on the relationship of the rheumatic process to the development of alterations in tissues I part Amer J Dis Childr 1933 — Observations on the character of physiological changes associated with activity of the rh process II part. Amer J Dis Childr 1933 — COHN, A E and C LINGG The natural history of rheumatic cardiac disease, a statistical study J Amer Med Assoc 121 [illegible] — COHN I Gonococcic endocarditis J Amer Med Assoc 193[illegible]
Infection by anaerobic streptococci in puerper[illegible]
BROOK L. and R HARF [illegible]
Obst[illegible]
Lanc[illegible]

106 cases of puerperal fever by sulphanilamide (streptocide) Lancet 1937 II 1237 1291 — COLLIS, W R Bacteriology of rheumatic fever Lancet 1939 II 817 —

SHAW and
J Amer
AMS Bac
cet 1943 I
hr 1922 I

419

DARRÉ, H, et G ALBOT Contribution a l'etude histologique du rhumatisme cardiaque aigu Lésions aigues du pericarde, de l'endocarde et de leur tissu de soutien Ann d Anat path 6, 465 (1929) — DAVIDSON, L S P, J J R DUTHIE and M SUGAR Focal infection

Bacteriologic investigations on the blood synovial fluid and subcutaneous nodules in rheumatoid arthritis Arch Int Med 49

y clasificacion de las endocarditis malignas agudas y lentas Rev clin españ 38, 153 (1948) — DICK, G, and W B SCHWARTZ Experimental endocarditis of dogs Arch of

Allgemeininfektion Münch med Wschr 1928 II 1328 — Endothelreaktion und Thrombose Münch med Wschr 1929 I 2'2 — Experimentelle Endokarditis Klin Wschr 1930 Nr 21 105 — Wesen und Bedingungen der Thrombose und Embolie Klin Wschr 1931 I 54 — Körperreaktion und Krankheit am Beispiel der Endokarditis Wien klin Wschr 1939 153 — Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie Bd 2 S 13—14 Stuttgart S Hirzel 1948 — Dietrich A u K Schröder Abstimmung des Gefäßendothels als Grundlage der Thrombenbildung Virchows Arch *274 4'5 (1930)* — *Dietrich W Über Anfänge der* experimentellen Endokarditis Virchows Arch 297 285 (1936) — Dijkstra C H Endocarditis diphtherica Nederl Tijdschr Geneesk 79 (I) 1332 (1935) — Dimmling Th Über Ausführung und Beurteilung bakteriologischer Blutkulturen Klin Wschr 1950 209 — Vermindert Tibatinzusatz in bakteriologischen Nährboden das Schwärmvermögen von Proteusbakterien? Zbl. Bakter 15, 77 (1950) — Dock W Aus W D Stroud Diagnosis and treatment of card ovascular diseases Philadelphia Davis 1946 — Dodd P L Serologic relationship between *streptococcus group H and streptococcus sanguis* Proc Soc Exper Biol a Med 70 598 (1949) — Doerr W Pathologische Anatomie der Glykolvergiftung und des Alloxandiabetes Sitzgsber Heidelberg Akad Wiss Math naturwiss Kl 7 (1949) — Doerr W u K Holldack Über das Myxodemherz Virchows Arch 315 653 (1948) — Dold H Vitalinhibition und Inhibitionsimmunität Z Immun forsch 107 196 (1950) — Dold H u H R Müller Über die Notwendigkeit einer einheitlichen Methode zum Nachweis hämolytischer Streptokokken (Scharlachstreptokokken) Zbl. Bakter 109 392 (1928) — Dole V P A dialysable medium for cultivation of group A hemolytic streptococci Proc Soc Exper Biol a Med 63 122 (1946) — Doljanski I u F Roulet Studien über die Entstehung der Bindegewebsfibrille Virchows Arch 291 260 (1933) — Dolphin A and R Cruickshank Penicillin therapy in acute bacterial endocarditis Brit Med J 1941 897 — Domagk G u C Hegler Chemotherapie bakterieller Infektionen Leipzig S Hirzel 1944 — Donat R *Zur Frage der fetalen Endokarditis* Frankf Z Path 53 120 (1939) — Donzelot E H H Kaufmann et J D Escalle Le traitement de l endocardite secondaire subaigue (maladie d Osler) *par la pénicilline* Semaine Hôp 1947 15'0 — Le traitement des endocardites infectieuses subaigues par la penicilline Arch Mal Coeur 41 58 (1948) — Dow D R and W F Harper The vascularity of the valves of the human heart J of Anat 66 610 (1931/32) — Dowling H F and H L Hirsh The use of penicillinase in cultures of body fluids obtained from patients under treatment with penicillin. Amer J Med Sci 210 '56 (1945) — Driak F Die Bakterienstreuung bei zahnärztlichen Eingriffen Wien klin Wschr 1950 6'0 — Druckrey H K Küffmüller u W Trappe Experimentelle Beiträge zum Wachstumsproblem bei Geschwülsten und Metastasen Z Krebsforsch 56 407 (1949) — Dubos R J Observations on the oxydation reduction properties of sterile bacteriological media J of Exper Med 49 507 (1929) — The initiation of growth of certain facultative anaerobes as related to oxydation reduction processes in the medium J of Exper Med 49 559 (1929) — The bacteriostatic action of certain components of commercial peptones as affected by conditions of oxydation and reduction J of Exper Med 52 331 (1930) — The effect of lipids and serum albumin on bacterial growth J of Exper Med 8, 9 (1946) — Beitrag in Bacterial and mycotic infections of man Philadelphia don u Montreal J B Lippincott Company 1948 — The bacterial cell Cambridge ... chusetts Harvard University Press 1949 — Duncan C N and J M Faulkner ...ation of blood clot by sulfanilamide sulfapyridine sulfathiazole and sulfamethyl... Amer J Med Sci 200 492 (1940) — Duran Reynals F Tissue permeability ...reading factors in infection a contribution to the host parasite problem Bacter (1942)

... The kinetics of the bactericidal action of penicillin and the therapeutic significance ... *C* ... *blood penicillin level 47 Gen Meet Amer Bacteriologists J Bacter 54 6* eas ... radoxical zone phenomenon in the bactericidal action of penicillin in vitro tone ... Pa) 107, 44 (1948) — Edens E Die Krankheiten des Herzens und der Amer ... nger 1929 — *Editorial* J Amer Med Assoc 145 1269 (1951) — Eger ... '69 ... les Myokards und Endokards bei Karzinom Beitr path Anat 10... Williams ... Enterokokkensepsis Med Klin 1940 834 — Enterokokkensepsis the deve ... med Wschr 1940 II 914 — Eggleston C Rheumatic heart vations on ... J Med Sci 2 278 (1947) — Ehrismann O Die pathogene II part At ... rokokken Zbl Bakter 119 97 (1935) — *Zur serologischen* rheumatic ... n des Magen Darmkanals beim Menschen Arch f Hyg 129 Cohn I Gon ... u G B Roemer Milchsäurestreptokokken als Erreger von Infection by at ... ein Beitrag zur Enterokokkenfrage Klin Wschr 1944 ...brook L. and ... of saponin in blood culture media with special reference to Obstetr 40 609 (... al endocarditis J of Path 46 121 (1938) — Bacteriaem... Lancet 1942 30 ... 1939 I 589 — Bacteremia and oral sepsis Proc Roy Soc ...adt H u P Klein Diskussionsbemerkung Med Klin

1930 1445 — EPPINGER H Über Entlastung ... H KAUNITZ u POPPER Der sero ... Entzünd ... Wien ...
M A KUGEL The significance of ... to streptococci and ... J I ... Dis 44 ...
L CRUX Caltstreptokokken ... zwischen ... Bei ... der
Endocarditis lenta Dtsch med Wschr 1949 ...
die Nekrose In Handbuch ... 124
Berlin Springer 1928 — F... A C and A L C ...
reference to their association with ... an diseases J ...
FAHR TH Beiträge zur ... der Herz ... tismus und Scharlach Virch ... Arch 232 134 1 21 ...
bei Scharlach Streptokokken ... 445 (1930) — Herz und ...
1 (1934) — FANCONI u W... Der Eber ... Letzten
1943 — FARBER S and J ... Fetal ... the
cause of congenital cardiac ... Amer J Med Sc 186 ... J M
and S C ANDERSON A new ... Med 22
840 (1937) — FELDMANN ... I M TRACE ...
the removals of teeth or t... Int Med 11 2124 ...
P v WIESNER Über Verän... Path
18 1 (1916) — FEYRTER F ... zugleich eine neue Art der F... Virchows Arch 296 ... A rational
approach to research in ch... Lancet 1949 I ... WHITTAKER
Training or mutation of ... J Exper Path 29 ... FINLAND M
Use of penicillin in infection ... than bacterial endocar... 2 (1947) —
FIRESTONE G M Meningo... endocarditis Amer J M ... 211 ... (1946) —
FISCHER B Über fetale Infek... krankheiten ... Path 7
83 (1911)
(B proteva ...
tismus de ...
Pharmako ...
J of Expe ...
of sulphan ...
Path 50 69 (1940) — FLETCHER D E ... FLIPPIN H F ... MATTOCK
with report of a ... Heart J 24 743 (1942)
F
c
V

th
an
art
v

Allgemeininfektion Munch med Wschr 1928 II 1328 — Endothelreaktion und Thrombose Munch med Wschr 1929 I 272 — Experimentelle Endokarditis Klin Wschr 1930 Nr 21 105 — Wesen und Bedingungen der Thrombose und Embolie Klin Wschr 1931 I 54 — Korperreaktion und Krankheit am Beispiel der Endokarditis Wien klin Wschr 1939 153 — Allgemeine Pathologie und pathologische Anatomie Bd 2 S 13—14 Stuttgart S Hirzel 1948 — Dietrich, A, u K Schroder Abstimmung des Gefaßendothels als Grundlage der Thrombenbildung Virchows Arch 274 425 (1930) — Dietrich W Über Anfange der experimentellen Endokarditis Virchows Arch 299 285 (1936) — Dijkstra C H Endo carditis diphtherica Nederl Tijdschr Geneesk 79 (I) 1332 (1935) — Dimmling Th Über Ausfuhrung und Beurteilung bakteriologischer Blutkulturen Klin Wschr 1950 209 — Vermindert Tibatinzusatz in bakteriologischen Nährboden das Schwarmvermogen von Pro teusbakterien? Zbl Bakter 155 77 (1950) — Dock W Aus W D Stroud Diagnosis and treatment of cardiovascular diseases Philadelphia Davis 1946 — Dodd R L Sero logic relationship between streptococcus group H and streptococcus sanguis Proc Soc Exper Biol a Med 70 598 (1949) — Doerr W Pathologische Anatomie der Glykol vergiftung und des Alloxandiabetes Sitzgsber Heidelberg Akad Wiss Math naturwiss Kl 7 (1949) — Doerr W u K Holldack Über das Myxodemherz Virchows Arch 315 653 (1948) — Dold H Vitalinhibition und Inhibitionsimmunitat Z Immun forsch 107 196 (1950) — Dold H u H R Muller Über die Notwendigkeit einer einheitlichen Methode zum Nachweis hämolytischer Streptokokken (Scharlachstreptokokken) Zbl Bakter 109 392 (1928) — Dole V P A dialysable medium for cultivation of group A hemolytic streptococci Proc Soc Exper Biol a Med 63 122 (1946) — Doljanski L u F Roulet Studien uber die Entstehung der Bindegewebsfibrille Virchows Arch 291 260 (1933) — Dolphin, A and R Cruickshank Penicillin therapy in acute bacterial endocarditis Brit Med J 1945 897 — Domagk G u C Hegler Chemotherapie bakterieller Infektionen Leipzig S Hirzel 1944 — Donat R Zur Frage der letalen Endokarditis Frankf Z Path 53 120 (1939) — Donzelot E H H Kaufmann et J E Escalle Le traitement de l endo cardite secondaire subaigue (maladie d Osler) par la penicilline Semaine Hôp 1947 1520 — Le traitement des endocardites infectieuses subaigues par la pénicilline Arch Mal Coeur 41 58 (1948) — Dow D R and W F Harper The vascularity of the valves of the human heart J of Anat 66 610 (1931 32) — Dowling H F and H L Hirsh The use of peni cillinase in cultures of body fluids obtained from patients under treatment with penicillin Amer J Med Sci 210 756 (1945) — Driak F Die Bakterienstreuung bei zahnärztlichen Eingriffen Wien klin Wschr 1950 620 — Druckrey H K Kupfmuller u W Trappe Experimentelle Beiträge zum Wachstumsproblem bei Geschwulsten und Metastasen Z Krebsforsch 56 407 (1949) — Dubos R J Observations on the oxydation reduction properties of sterile bacteriological media J of Exper Med 49 507 (1929) — The initiation of growth of certain facultative anaerobes as related to oxydation reduction processes in the medium J of Exper Med 49 559 (1929) — The bacteriostatic action of certain components of commercial peptones as affected by conditions of oxydation and reduction J of Exper Med 52 331 (1930) — The effect of lipids and serum albumin on bacterial growth J of Exper Med 85 9 (1946) — Beitrag in Bacterial and mycotic infections of man Philadelphia London u Montreal J B Lipincott Company 1948 — The bacterial cell Cambridge u Massachusetts Harvard University Press 1945 — Duncan C N and J M Faulkner Penetration of blood clot by sulfanilamide sulfapyridine sulfathiazole and sulfamethyl thiazole Amer J Med Sci 200 492 (1940) — Duran Reynals F Tissue permeability and the spreading factors in infection a contribution to the host parasite problem Bacter Rev 6 197 (1942)

Eagle H The kinetics of the bactericidal action of penicillin and the therapeutic signi ficance of the blood penicillin level 47 Gen Meet Amer Bacteriologists J Bacter 54 6 (1947) — A paradoxical zone phenomen in the bactericidal action of penicillin in vitro Science (Lancaster Pa) 107 44 (1948) — Edens E Die Krankheiten des Herzens und der Gefaße Berlin Springer 1929 — Editorial J Amer Med Assoc 145 1269 (1951) — Eger W Veranderungen des Myokards und Endokards bei Karzinom Beitr path Anat 105 219 (1941) — Eggers, P Enterokokkensepsis Med Klin 1940, 834 — Enterokokkensepsis und Lentasepsis Munch med Wschr 1940 II 934 — Eggleston C Rheumatic heart disease in the adult Amer J Med Sci 2 278 (1947) — Ehrismann O Die pathogene tische Bedeutung der Enterokokken Zbl Bakter 119 97 (1935) — Zur serologischen Diagnostik der Streptokokken des Magen Darmkanals beim Menschen Arch f Hyg 129 176 (1943) — Ehrismann O u G B Roemer Milchsäurestreptokokken als Erreger von Allgemeininfektionen zugleich ein Beitrag zur Enterokokkenfrage Klin Wschr 1941 261 — Elliott S D The use of saponin in blood culture media with special reference to blood cultures in subacute bacterial endocarditis J of Path 46 121 (1938) — Bacteriaemia following tonsillectomy Lancet 1939 I 589 — Bacteremia and oral sepsis Proc Roy Soc Med 32 747 (1949) — Engelhardt H u P Klein Diskussionsbemerkung Med Klin

Bull Hopkins Hosp 78 1 (1946) — GRIFFITH, C G Rheumatic fever Its recognition and treatment J Amer Med Assoc 133 947 (1947) — GRIFFITH F The serological

Studies on

(1949) —

New York

Libman

of blood

vessels in human heart valves Amer Heart J 13 275 (1937) — The so called congenital

sierung Schweiz Z Path u Bakter

nisch bakteriologische Untersuchungen

Schweiz med Wschr 1942 Nr 50 136

Pathologie und pathologischen Anat

L, u H J TRUBE Zur Penicillin

Nr 14 428 — HARE R The classification of haemolytic streptococci from the nose and

means of precipitin and biochemical tests J of Path 41

cal and rheumatic

M DANNENBERG jr

a of patients with

— HARRISON R

of transplantation

9 (1925) — HAPT,

J 1951, 1048 —

HARTOCH, O K MURATOWA u F SCHWISCHTSCHEWSKAJA Zur Ätiologie der Endocarditis lenta Zbl Bakter 102 227 (1927) — HARTZ P H and A VAN DER SAR Occurence of rheumatic carditis in the native population of Curaçao Netherlands West Indies Arch of Path 41 32 (1946) — HARVEY, J C, G S MIRICK and I G SCHAUB Clinical experience with aureomycin J Clin Invest 28 992 (1949) — HAUROWITZ F Fortschritte der Biochemie Basel S Karger 1948 — HAUSS u BURWINKEL Verh Kongr inn Med 1949 — HAUTEFEUILLE J et F CAILLIAU L endocardite maligne lente de J Osler Presse méd 1940 I 74 — HAWN C V Z and C A JANEWAY Histological and serological sequences in experimental hypersensitivity J of Exper Med 85 571 (1947) — HEHRE F J and J M NEILL Formation of serologically reactive dextrans by streptococci from subacute bacterial endocarditis J of Exper Med 83 147 (1946) — HEILMAN D H and W E HERRELL Comparative antibacterial activity of penicillin and gramicidin tissue culture studies Proc Staff Meet Mayo Clin. 17 321 (1942) — HEILMEYER L u W KEIDERLING Klinische Wirkungen einer Sulfonamidkombination mit verschiedenem Angriffspunkt (De Ma) auf den Ablauf sulfonamid resistenter septischer Krankheitsbilder und ihre Erklärung durch die Theorie einer mehrfachen Fermentkettenblockierung Dtsch med Wschr 1947 74 — HEINE J Aneurysmatische Veränderungen an den Atrioventrikularklappen Virchows Arch 245 165 (1923) — HEKTOEN L The determination of the infectious nature of acute endocarditis Arch of Path 9 No 2 (1930) — HELD J W and A A GOLDBLOOM Acute streptococcus viridans endocarditis Report of four cases with autopsy observations in two Arch Int Med 53 508 (1934) — HENKEL, G Über den Einfluß von Tibatin auf das Wachstum von Bacterium Coli und Streptokokken in flüssigen Nährböden Zbl Bakter 154 140 (1949) — HENNEBERG G Einführung in die bakteriologische Untersuchungstechnik zur Penicillintherapie Jena Gustav Fischer 1947 — Kongreßreferat 3 Tagg Dtsch Hyg u Mikrobiol Frankfurt 1949 — HERELL W F Penicillin und andere Antibiotika Übersetzt von E SCHULZE Stuttgart S Hirzel 1949 — HERRING A C and W M DAVIS Penicillin treatment of subacute bacterial endocarditis J Amer Med Assoc 138 726 (1948) — HERSCHBERGER C D A DANTES and G SCHWARTZMAN A case of subacute bacterial endocarditis caused by an unusual microorganism related to the Pleuro Pneumonia like or Grahamella group J Mt Sinai Hosp 12 295 (1945) — HERXHEIMER G Mißbildungen des Herzens und der großen Gefäße In E SCHWALBE Morphologie der Mißbildungen des Menschen und der Tiere 1910 Bd 3/2 Jena Gustav Fischer 1913 — HEUER I Vergleichende Untersuchungen über Häufigkeit Art Ausgänge und Komplikationen der Endokarditis in der Vor und Nachkriegszeit nach Sektionsergebnissen Neue med Welt 1950 1654 — HILL A M and H M BUTLER Hemolytic streptococcal infections following childbirth and abortion clinical features with special reference to infections due to streptococci of groups other than A Med J Austral I 293 (1940) — HIRSH H L J J VIVINO A MERRILL and H F DOWLING Effect of prophylactic administered penicillin on incidence of bacteremia following extraction of teeth Arch Int Med 81 868 (1949) — HIRSCH J Über die Bedeutung der Kohlensäure bei der Züchtung hämolytischer Streptokokken Rev Fac Sci Univ Istanbul 1941 2278 — Studien über die mikrobiologischen Grundlagen der Sulfanilamid Therapie C r Ann et Arch Soc Turque Sci phys et nat Istanbul 1942 Nr 10 — Penicillinstudien in vitro I Über den Wirkungsmodus des Penicillins C r Ann et Arch Soc Turque Sci phys et nat Istanbul 1945 — In vitro-Studien zur lokalen Sulfanilamid Therapie C r Ann et Arch Soc Turque Sci phys et nat Istanbul 13 (1945/46) — HITCHCOCK CH H Classification of the hemolytic streptococci by the precipitin reaction J of Exper Med 40 445 (1924) — Studies on indifferent streptococci I Separation of a serological group — type I J of Exper Med 48 393 (1928) — HOARE F D The suitability of Liquoid for use in blood culture media with particular reference to anaerobic streptococci J of Path 48 574 (1939) — HOBBY G L and M H DAWSON Effect of rate of growth of bacteria on action of penicillin Proc Soc Exper Biol a Med 56 181 (1944) — Relationship of penicillin to sulfonamide action Proc Soc Exper Biol a Med 56 184 (1944) — The relationship of sulfonamides to penicillin action J Bacter 49 416 (1945) — HOBBY G L K MEYER and E CHAFFEE Observations on the mechanism of action of penicillin Proc Soc Exper Biol a Med 50 281 (1942) — HOCHREIN M Herzkrankheiten Bd I Dresden Theodor Steinkopff 1941 — Frühdiagnose des rheumatischen Herzschadens Z Rheumaforsch 1941 I 1 — HOEDEN I VAN DER De toepassing van Liquoid Roche bij het kweeken van microorganismes uit bloed Nederl Tijdschr Geneesk 1937 10 — HÖRING F O Neuere Forschungswege und ergebnisse auf dem Gebiet der Infektionslehre Med Mschr 2 179 (1948) — Klinische Infektionslehre Einführung in die Pathogenese der Infektionskrankheiten Berlin Göttingen Heidelberg Springer 1948 — HOESSLI Muskelreste im langen Mitralsegel Zbl Path 21 865 (1910) — HOFFMANN M S W F WELLMAN and G P SAYRE Escherichia coli endocarditis Report of a case Proc Staff Meet Mayo Clin 26 1 (1951) — HOLLE G Über Lipoidose Atheromatose und Sklerose der Aorta und deren Beziehungen zur Endokarditis Virchows Arch 310 160 (1943) — HOLMGREN, H

anatom schen Formen der N erenerkrankun e Mu h med Wsch r 19 6 931 — HUECK

cet n on enterococc in v tro Sc ence (La ast 1a

Be trag zur Theor e der Endokard tis Z kl n Med 103 584 (19 0) — JENSEN L B
and H B MORTON The d phthero d pl ase of streptococci J Inf D s 49 4 (1931) —
JONES M Subacute bacter al endocard t s of nonstreptococc c et olog A rev ew of the
literature of the ... per od 1936—1948 inclus ve Amer Heart J 40 106
(1950) — JOUVE
expérimentale P
uber d e hyperergi
9° 467 (1933) —
Wschr 19°4 I 71

KAEWEL, H Endokardtaschen auf dem Septum ventriculorum Beitr path Anat 79, 431 (1928) — KAISER A D Factors that influence rheumatic disease in children based on a study of 1200 rheumatic children J Amer Med Assoc 103, 886 (1934) — KANTHER R Zur Endokarditis Mit einem Bericht über penicillinbehandelte bakterielle Endokarditiden Z inn Med 1949 193 — KAPLAN M H Studies of streptococcal fibrinolysis III. A quantitative method for the estimation of serum antifibrinolysin J Clin Invest 25 347 (1946) — KAPSINOW Acute pneumococcus endocarditis following extraction of teeth J Amer Med Assoc 95 609 (1930) — KASTNER A Über Endocarditis lenta Dtsch Arch klin Med 126 370 (1918) — KAUFMANN, E Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, 7/8 Aufl Berlin 1922 — KAUFMAN P u H POLIAKOFF Studies on the aging heart. I The pattern of rheumatic heart disease in old age (a clinical pathological study) Ann Int Med 32 889 (1950) — KEEFER C S Subacute bacterial endocarditis Active cases without bacteremia Ann Int Med 11, 714 (1937) — The pathogenesis of bacterial endocarditis Amer Heart J 19 352 (1940) — KEITH and HEILMAN J Dis Childr 65, 77 (1943) Zit nach ROEMER — KELLEY E G and E G MILLER jr Reactions of dyes with cell substances I Staining of isolated nuclear substances J of Biol Chem 110 113 (1935) — KELLEY W H The antipneumococcus properties of normal swine sera J of Exper Med 55 877 (1932) — KERNAT TH Eine seltene Lokalisation der Endokarditis (Endocarditis intervalvularis aortica) Zbl Path 59 353 (1934) — KERR W J, and S R METTIER The circulation of the heart valves Amer Heart J 1 96 (1925) — KERSLEY, G D Der Wandel in den Anschauungen über den Rheumatismus Neue med Welt 1950 1287 — KHAIRAT O The effect of a CO_2 atmosphere on blood cultures J of Path 50, 491 (1940) — KILLIAN H Die Penicilline Freiburg i Br u Aulendorf i Württ Cantor 1948 — KIMMELSTIEL P Über Virulinus Encephalitis bei Endocarditis lenta Beitr path Anat 79 39 (1928) — KINSELLA R A Bacteriologic studies in subacute streptococcus endocarditis Arch Int Med 19 367 (1917) — KINSELLA R A and O GARCIA A clinical experiment in subacute streptococcus endocarditis Proc Soc Exper Biol a Med 23 136 (1925) — KINSELLA R A and F O MUETHER Experimental streptococcic endocarditis Arch Int Med 62 247 (1938) — KISANE J W and R A KOONS Intra uterine rheumatic heart disease Arch Int Med 52 905 (1933) — KIUCHI H Serologische Untersuchungen an Mundstreptokokken Z Immun forsch 89 535 (1936) — KIYONO K Die vitale Karminspeicherung Ein Beitrag zur Lehre von der vitalen Farbung mit besonderer Berucksichtigung der Zelldifferenzierungen im entzundeten Gewebe Jena Gustav Fischer 1914 — KLEIN, M and S S KALTER The combined action of penicillin and the sulfonamides in vitro The nature of the reaction J Bacter 51 95 (1946) — KLEIN M and L J KIMMELMAN The correlation between the inhibition of drug resistance and synergism in streptomycin and penicillin J Bacter 54 367 (1947) — KLEIN P Stoffwechseluntersuchungen bei Erregern der Endokarditis Verh Dtsch Hyg u Mikrobiologen, Frankfurt 1949 — Zur Technik der Gruppenprazipitation bei Streptokokken Zbl Bakter 156 484 (1951) — Die mikrobiologische Kontrolle der gezielten Endokarditistherapie Vortr Dtsch Therapiewoche, Karlsruhe 1952 Über die Diffusionsgeschwindigkeit des Penicillins im Agar und ihre Interferenz mit der Latenzzeit des Inoculums Zbl Bakter (im Druck) — Untersuchungen über Kinetik des Terramycineffektes in vitro I Mitt Die Wirkung von Grenzdosen II Mitt die Beziehungen zwischen Keimzahl und Wirkungsintensität Z Immun forsch (im Druck) — KLEIN P u H ENGELHARDT Zur Frage der Reproduzierbarkeit biochemischer Merkmale bei Streptokokken Z Hyg 132 574 (1951) — KLEIN P H ENGELHARDT u G ALTENBACH Untersuchungen über die Variabilität biochemischer Eigenschaften bei Streptokokken Z Hyg 130 436 (1949) — KLEMPERER P Diseases of the collagen system Bull New York Acad Med 23 581 (1947) — The pathogenesis of lupus erythematosus and allied conditions Ann Int Med 28 1 (1948) — KLEMPERER P A D POLLACK and G BAEHR Pathology of disseminated lupus erythematosus Arch of Path 32 569 (1941) — Diffuse collagen disease Acute disseminated lupus erythematosus and diffuse scleroderma J Amer Med Assoc 119 331 (1942) — KLINGE F Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebsanaphylaxie) der Gelenke Experimentelle pathologisch anatomische Studie zur Pathogenese des Gelenkrheumatismus Beitr path Anat 83 185 (1929) — Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus II Mitt Das subakut chronische Stadium des Zellknötchens Virchows Arch 279 1 (1931) — Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus III Mitt Narbe und Rezidiv Virchows Arch 279 16 (1931) — Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus VI Mitt Befunde an operativ entfernten Gaumenmandeln Virchows Arch 286 333 (1932) — Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus VII Mitt Zusammenfassende kritische Betrachtung zur Frage der geweblichen Sonderstellung des rheumatischen Gewebsschadens Virchows Arch 286 344 (1932) — Der Rheumatismus pathologisch anatomische und experimentell pathologische Tatsachen und ihre Auswertung für das ärztliche Rheumaproblem Erg Path 27 1 (1933) — KLINGE, F u N GRZIMEK Das Gewebsbild des fieberhaften Rheumatismus VI Mitt Der chronische Gelenkrheumatismus (Infektarthritis Polyarthritis lenta) und über

932) — KLINGE, F, u C MCEWEN
t Untersuchungen des rheumatischen
425 (1932) — KLINGE F, u E VAU

eigener Zerfallsprodukte f
KNEPPER R, u G WAA
funktioneller Belastung
nutrition London 1936
50 (1932) — KOELSCH
Ges Kreislaufforsch 13
karditis Leipzig S Hir

Lesions in the pulmonary artery and valve
ch of Path 6 247 (1928) — KURIHARA, M
Histologische Forschungen der experimentell hervorgerufenen Veränderungen der Herz
klappen Trans Jap Path Soc 22, 576 (1932) — KUPZ C M and P D WHITE The

extracts Amer J Med Sci 220, 414 (1950) [illegible]

(1912) — The clinical features of cases of subacute bacterial endocarditis that have spontaneously become bacteria free Amer. J Med Sci 146, 625 (1912) — A consideration of the prognosis in subacute bacterial endocarditis Amer. Heart J 1, 25 (1925) — Subacute [illegible]

and J B McDonald The occurence of beta hemolytic streptococci in the gingivæ of normal young adults J Dent Res 1950 43 — Maslgi, M Über die experimentelle
... Beitr path Anat 92 429

tissue sensitization failure to produce joint and kidney lesions or precipitins with homologous tissues plus streptococci Ann Rheumat Dis 10 116 (1951) — MACKIE T J and M H FINKELSTEIN A study of nonspecific complement fixation with particular reference to the interaction of normal serum and certain non antigenic substances J of Hyg 28 172 (1928) — MACKIE T J and J E MCCARTNEY Handbook of practical bacteriology Edinburgh Livingstone Ltd 1945 — MCNEAL W J and A BLEVINS Bacteriologic studies in endocarditis J Bacter 49, 416 (1945) — MCNEAL W J A BLEVINS M R PACIS and A F SLAVKIN Arrest and repair in experimental endocarditis lenta Amer J Path 21 255 (1945) — MCNEAL W J M J SPENCE and A E SLAVKIN Early lesions of experimental endocarditis lenta Amer J Path 19 735 (1943) — MCNEAL W J M J SPENCE and M WASSEEN Experimental production of endocarditis lenta Amer J Path 15 695 (1939) — Transmission of endocarditis lenta to rabbits Proc Soc Exper Biol a Med. 40 473 (1939) — MEADS M H W HARRIS and M FINLAND The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin New England J Med 232 463 (1945) — MESSEN H Gibt es spezifisch rheumatische Veränderungen bei Serumpferden? Z exper Med 98 326 (1936) — MELLON R R A study of the diphtheroid group of organisms with special reference to their relation to the streptococci J Bacter 1917 81 — MERKLEN P et M WOLF Participation des endothélites artériocapillaires au syndrome de l endocardite maligne lente Presse méd 36 97 (1928) — MESSERSCHMID TH u W POHLIO Tryptisch verdaute Magermilch als Nährstoff für bakteriologische Nährboden Med Klin 1950 1284 — METSCHNIKOFF E L immunité dans les maladies infectieuses Paris 1901 — Die natürlichen Heilkräfte des Organismus gegen Infektionskrankheiten Vortrag gehalten im wissenschaftlichen Verein zu Berlin am 8 April 1908 Wien J B Teubner 1909 — MEYER J and K M HOWELL Acute endocarditis caused by bact paratyphosum B Arch of Path 26 368 (1938) — MEYER K Der Enterococcus als Artindividualität Z Hyg 118 204 (1936) — The chemistry and biology of mucopolysaccharides and glycoproteins Cold Spring Harbor Symp Quant Biol 6 91 (1938) — Mucoids and glycoproteins In M L ANSON and J T EDSALL Adv Protein Chem 2 249 (1945) — The biological significance of hyaluronic acid and hyaluronidase Physiologic Rev 27 335 (1947) — MEYER K u H SCHONFELD Über die Unterscheidung des Enterococcus vom Streptococcus viridans und die Beziehungen beider zum Streptococcus lactis Zbl Bakter 99 402 (1926) — MEYER W W Zum Gewebsbild der Thrombangitis obliterans insbesondere über die entzündliche Entstehung und weitere Umwandlung der Fibrinablagerungen in der Intima Virchows Arch 314 681 (1947) Wiederauflösung von Kalkablagerungen bei Arteriosklerose Virchows Arch 317 414 (1949) Interstitielle fibrinöse Entzündung im Formenkreis dysorischer Vorgänge Klin Wschr 1950 697 — MICHAELIS L and S GRANICK Metachromasy of basic dyestuffs J Amer Chem Soc 67 1212 (1945) — MIESCHER J u C BÖHM Tierexperimentelle Untersuchungen über Ausbreitung und Fixierung von Mikroben im Organismus Schweiz med. Wschr 1947 845 — MILES A A and J GRAY Hemophilus para influenzae endocarditis J of Path 47 257 (1938) — MIRICK G S u I G SCHAUB Clinical experience with aureomycin J Clin Invest 28 987 (1949) — MIRICK G S L THOMAS E C CURNEN and F L HORSFALL jr Studies on a non hemolytic streptococcus isolated from the respiratory tract of human beings I Biological characteristics of streptococcus MG II Immunological characteristics of streptococcus MG III Immunological relationship of streptococcus MG to streptococcus salivarius type J of Exper Med 80 391 (1944) — MITTERMAIER R Über Tonsillitis chronica und Lokalinfektion Med Klin 1950 553 — MONCKEBERG J G Der normale histologische Bau und die Sklerose der Aortenklappen Virchows Arch 176 472 (1904) — Demonstration eines Falles von angeborener Stenose des Aortenostiums Verh dtsch path Ges (11 Tagg) 1907 224 — Über verschiedene Formen der Gefäßsklerose (Vortr auf der Sitzg vom 16 Nov 1913 der Rheinisch Westfälischen Ges für inn Med Nerven u Kinderheilk in Düsseldorf Bericht darüber) Münch med Wschr 1914 392 — Über Arterienverkalkung Münch med Wschr 1920 365 — MOSE J Untersuchungen über die Bakteriologie der Zahnwurzelgranulome mit besonderer Berücksichtigung der Herdinfektionslehre Wien klin Wschr 59 713 (1947) — MOROTOFF R, W BRAMS L N KATZ and K M HOWELL The treatment of subacute bacterial endocarditis with penicillin Results of 1? consecutive unselected cases Amer J Med Sci 211 395 (1946) — MONCKE C Über eine besondere Verlaufsform der Endocarditis lenta Dtsch med Wschr 1949 1424 — MONON J La croissance des cultures bactériennes Paris Hermann 1942 — MOORE R A Cellular mechanism of recovery after treatment with penicillin Subacute bacterial endocarditis Trans Stud Coll Physicians Philadelphia 14 55 (1946) — MORAGUES, V, and W A D ANDERSON Endocarditis due to Pseudomonas Aeruginosa Ann Int Med 19 146 (1943) — MORAWITZ P Klinische Beobachtungen bei Endocarditis lenta Münch med Wschr 1921 II 1478 — MORAWITZ, P u BOGENDORFER Die Streptokokkeninfektionen Jkurse ärztl Fortbildg 1921 10 — MORE R H Bacterial endocarditis due to clostridium welchii Amer J Path 19 413 (1943) — MORE R H and CH R MCLEAN Lesions of hypersensitivity induced in rabbits by massive

injections of horse serum Amer J Path 25 413 (1949) — More P H, D Walsh and S D Kobernick Cardiac lesions produced in rabbits by massive injections of bovine serum gamma globulin J of Exper Med 89, 555 (1949) — Morgan, J A R Herring F A Langley and S Oleesky Penicillin treatment of subacute bacterial endocarditis Brit Heart J. 9, 38 (1947) — Morgenroth J, u L Abraham Depressionsimmunität bei intravenöser Superinfektion mit Streptokokken Z Hyg 94 163 (1921) — Morgenroth J H Biberstein u R Schnitzer Die Depressionsimmunität Dtsch med Wschr 1920 Nr 13 — Morison, J E Capsulation of haemolytic streptococci in relation to colony formation J of Path 51, 401 (1940) — Mote I R and T D Jones Studies of hemolytic

synthesized by streptococcus salivarius and streptococcus bovis J of Biol Chem 140, 10[illegible] (1941) — Niven jr, C F, and C J White A study of streptococci associated with subacute bacterial endocarditis J Bacter 51, 790 (1946) — Nogeira, R F, e M M Silva Bac

Schwere Allgemeininfektion bei einem Säugling durch Salmonella h coccus faecalis Zbl Bakter 154 257 (1949) — Ottenberg P (1931) — Otto F Beitrag zur Kenntnis der Enterokok 1938 II 1847 — Owen R G F A Martin and W medium for making blood cultures a prelimin (1916)

Pagel, W Pathologie und Histologie der all der Allergielehre S 74 Basel Karger 1939 — P coccus viridans bacteremia following extraction of t (1939) — Pappenheimer A M and W C von Glah matic fever two cases presenting unusual cardiovasc (1927) — Patocka F Methode nouvelle de culture stricts provenant du sang C r Soc Biol Paris 123 478 kokkensepsis unter dem Bilde der Endocarditis lenta Paul O E F Bland and P D White Bacterial endocar 349 (1947) — Paunescu C C David S Papadopol A Tiurea et B Theodorescu Contribution au traitement p Jaccoud Osler Arch Mal Coeur 41 85 (1948) — Pearce anoxia as the factor determining the occurence of experimental 44 2 (1947) — Peck J L and L Thomas Failure to produce rabbits by injecting tissue extracts streptococci and adjuvants a Med 69 451 (1948) — Penfold J B Bacterial endocarditis Path 55 183 (1943) Penfold J B J Goldman and R W tures and selection of media Lancet 1940 I 65 — Penfold W J terial lag J of Hyg 14 215 (1914) — Penfold W J and D concentration of food supply to the generation time of bacteria J of H Penistan J L A nonhemolytic group K streptococcus from a case o Path 57 123 (1945) — Perla D and M. Deutsch The intimal lesions matic infection Amer J Path 5 45 (1929) — Perry C B Bacterial enc u London Wright & Sons Ltd 1936 — Pesch K L u C Ruland A kokken in Zahnwurzelgranulomen Variabilität der Anaerobiose Zbl Bakter Petersen F S Endocarditis due to streptobacillus moniliformis J Ame 144 621 (1950) — Petersen H Histologie und mikroskopische Anatomi I F Bergmann 1935 — Pfannenstiel W Zum Wesen des natürlichen Keims vermögens des Blutes Z Hyg 104 166 (1943) — Pfeiffer H Die Eiweißz tungen Krkh forsch 1 407 (1925) — Pfuhl W Die Histiozyten der Herzkl Form und ihr Verhalten gegen die Vitalfarbstoffe und verschiedene Reizstoffe Z anat Forsch 17 1 (1923) Die Histiozyten der Herzklappe 2 Farbstoffsper Zellzerfall Neubildung Zellformabstammungsfragen Z mikrosk anat Forsch 2 (1931) — Piorkowski G Ein neuer Nährboden für Diagnostik und Züchtung im kreisender Streptokokken Dtsch med Wschr 1922 69 — Plaut A Active endocar in the newborn Report of 2 cases Amer J Path 15 649 (1939) — Plaut A and Sharnoff Acute valvular endocarditis in the newborn Arch of Path 20 582 (1935) Poetschke u Bommer 3 Tagg Dtsch Hyg u Mikrobiologen Frankfurt 1949 — Poi G del Sul potere patogeno e tossico dell enterococco nei comuni animali di laboratorio Pathologica (Genova) 32 9 (1940) — Porterfield J S Classification of the streptococci of subacute bacterial endocarditis J Gen Microbiol 4 92 (1950) — Poston M A and E Orgain Immunologic studies on patients suffering from bacterial endocarditis Proc Soc Exper Biol a Med 40 254 (1939) — Powers G F, u P L Boisvert Age as a factor in streptococcosis J Pediatry 15 481 (1944) — Pressman R S and I B Bender Effect of sulfonamide compounds on transient bacteriemia following extraction of the teeth Arch Int Med 74 346 (1944) — Prevot A R Les streptocoques anaerobies Ann Inst Pasteur 39 417 (1925) — Pribram A Der akute Gelenkrheumatismus Wien 1899 — Priest W S and C J McGee Streptomycin in the treatment of subacute bacterial endocarditis J Amer Med Assoc 132 124 (1946) — Priest W S J M Smith and C J McGee Penicillin therapy of bacterial endocarditis a study of the end results in thirty four cases with particular reference to dosage methods of administration criteria for judging adequacy of treatment probable reasons for failures Arch Int Med 79 333 (1947) — Prior J T, and T C Wyatt Endocardial fibro-elastosis a study of eight cases Amer J Path 26 969 (1950) — Puschel E Über foetale Endokarditis Arch Kinderheilk 114 1 (1938) — Endokarditis im Neugeborenenalter Mschr Kinderheilk 72 340 (1938)

Quinn R W and S J Liao A comparative study of antihyaluronidase antistreptolysin O antistreptokinase and streptococcal agglutination titers in patients with rheumatic fever acute hemolytic streptococcal infections, rheumatoid arthritis and non rheumatoid forms of arthritis J Clin Invest 29 1156 (1950)

rmine
9) —
hweis
eriolo
uppen
9) —
and

propnylaxis
Bacteremia
gantrosan
zur patholo
kungen des

matic
3) —
3) —
s per
of the

experimental scurvy and in scurvy with superimposed infection Amer J Path 9 (1933) — The heart valves and muscle in experimental scurvy with superimposed infectio with notes on the similarity of the lesions to those of rheumatic fever Amer J Path 10 61 (1934) — RITTER A Die Bedeutung des Endothels fur die Venenthrombose Jena Gustav Fischer 1927 — Endothel und Thrombenbildung Dtsch med Wschr 1928 II 1963 — ROBBINS W C The summation of penicillin and streptomycin activity in vitro and in the treatment of subacute bacterial endocarditis J Clin Invest 28 806 (1949) — ROBBINS W C and R TOMPSETT Chronic recurrent nonhemolytic streptococcic endocarditis Arch Int Med 86 578 (1950) — ROBERTSON T B Allelocatalytic effects in cultures of Colpidium in hay infusions and in synthetic media Biochemic J 18 1240 (1924) — ROEMER G B Über die biochemischen Eigenschaften menschenpathogener Streptokokken und ihre Beziehung zur serologischen Gruppenzugehörigkeit Zbl Bakter 152 463 (1948) — Die serologische Differenzierung von Streptokokken aus Krankheitsprozessen des Menschen Zbl Bakter 152 561 (1948) — Das serologische und biologische Verhalten der fur den Menschen pathogenen Streptokokken Erg Hyg 26 139 (1949) — Prazipitine im Patientenserum bei Streptokokkeninfektionen Zbl Bakter 154 206 (1949) — ROSSLE R Allergie und Pathergie Klin Wschr 1933 574 — Zum Formenkreis der rheumatischen Gewebsveranderungen mit besonderer Berucksichtigung der rheumatischen Gefäßentzundungen Virchows Arch 288 780 (1933) — Die Veranderungen der Leber bei der BASEDOWschen Krankheit und ihre Bedeutung fur die Entstehung anderer Organsklerosen Virchows Arch 291 1 (1933) — Über wenig beachtete Formen der Entzundung von Parenchymen und ihre Beziehung zu Organsklerosen Verh dtsch path Ges 27 152 (1934) — Über Fokalinfektion Anatomischer Bericht Verh dtsch Ges inn Med 51 423 (1939) Über die serösen Entzundungen der Organe Virchows Arch 311 252 (1943) — Seröse Entzundung Verh dtsch path Ges 1944 1 — ROKITANSKY Handbuch der pathologischen Anatomie 1 Aufl, Bd II S 20 1844 — Über das Auswachsen der Bindegewebssubstanzen und die Beziehung derselben zur Entzundung Sitzgsber Akad Wiss Wien Math naturwiss Kl 13 H 1 (1854) — Handbuch der pathologischen Anatomie 2 Aufl Bd I S 141 1855 — ROMBERG E Über die Erkrankungen des Herzmuskels bei Typhus abdominalis Scharlach und Diphtherie Dtsch Arch klin Med 48 369 (1891) — ROMEIS B Mikroskopische Technik Munchen Leibniz vorm Oldenbourg 1948 — ROSENBERG G Der Enterococcus als Erreger von Endocarditis chronica Zbl Bakter 121 75 (1931) — Zur Kenntnis der Enterokokken Endokarditiden Klin Wschr 1932 I 359 — ROSENBERG M J Subacute bacterial endocarditis Report of a case of reinfection J Amer Med Assoc 138 956 (1948) — ROSENOW Herdinfektion und elektive Lokalisation Verh dtsch Ges inn Med 1930 — ROSENTHAL A H and F M STONE Puerperal infection with vegetative endocarditis Report of sulfanilamide therapy in 2 fatal cases due to streptococcus haemolyticus groups B and C J Amer Med Assoc 114 840 (1940) — ROSENTHAL J and I FEIGEN Pathology of the mitral valve in the older age groups Amer Heart J 33 346 (1947) — ROTH O A L CAVALLARO R H PARROT and I CELENTANO Aureomycin in prevention of bacteremia following tooth extraction Arch Int Med 86 498 (1950) — ROTHBARD S Bacteriostatic effect of human sera on group A streptococci I II III J of Exper Med 82 93 107 119 (1945) — Protective effect of hyaluronidase and type specific anti serum on experimental group A streptococcus infections in mice J of Exper Med 88 325 (1948) — ROTHBARD S and R F WATSON Variation occuring in group A streptococci during human infection progressive loss of M substance correlated with increasing susceptibility to bacteriostasis J of Exper Med 87 521 (1948) — ROTHBARD S R F WATSON H F SWIFT and A T WILSON Bacteriologic and immunologic studies on patients with hemolytic streptococcic infections as related to rheumatic fever Arch Int Med 82 229 (1948) — ROTHMANN A BASEDOWsche Erkrankung mit ulceröser Endokarditis Verh dtsch path Ges (28 Tagg) 1935 194 — ROULET F Über das Verhalten der Bindegewebsfasern unter normalen und pathologischen Bedingungen Erg Path 32 1 (1937) — Methoden der Pathologischen Histologie Wien Springer 1948 — ROUND H H J R KIRKPATRICK and C G HAILS Further investigations on bacterial infections of the mouth Proc Roy Soc Med 29, 1552 (1936) — RUDOLPH W Wuchsstoffe und Antiwuchsstoffe Beihefte zur Internat Z Vitaminforsch 1948 Nr 5 — RUEGSEGGER J M Pneumococcic endocarditis Arch Int Med 62 388 (1938) — RUSHTON M A Subacute bacterial endocarditis following the extraction of teeth Guy's Hosp Rep 80 39 (1930) — RUSSELL W O and M LAMB Erysipelothrix endocarditis A complication of erysipeloid Report of a case with necropsy J Amer Med Assoc 114 1045 (1940)

SACHS H Heterogenetic antibodies in subacute bacterial endocarditis J of Path 54 105 (1942) — SAFFORD C E J M SHERMAN and H M HODGE Streptococcus salivarius J Bacter 33, 263 (1937) — SALTER R C Observations on the rate of growth of B coli J Inf Dis 24 260 (1919) — SALUS G Streptococcus viridans bei Endocarditis lenta Med. Klin 1920 1107 — SANTELICES DE LA MORA Arch Benefic Provinc de Jaén 1947 135 Ref Exc Med Int Med 1 49 (1949) — SAPHIR O Endocardial pockets Amer J

Path 6 733 (1930) — Myocardial granulomas in sub a ute ba t al endocarditis Arch of Path 42, 574 (1946) — SAPHIR, O and E P LEROY True aneurysms of the mitral valve in subacute bacterial endocarditis Amer J Path 24 83 (1948) — SAPHIR, O, and S A WILE Rheumat bacterial endocarditis in children Amer
Heart blunden Entd ter Endocarditis lenta
Med K
Dresder
offenen Wundflachen und thr
pathologie der Entzundung
Diagnostic bacteriology 3
R FONTAINE et J KUNLIN
et de l endocarde C r Soc
Bakterien des Wurzelkanals

C
tr
Sc
gl
Sc
M
ge
zi
Da
ter
Fr
Mc
G

— SHERMAN, J. M. The streptococci. Bacter. Rev. 1, 1 (1937). — SHERMAN, J. M., G. E. HOLM and W. R. ALBUS. Salt effect in bacterial growth. III. J. Bacter. 7, 583 (1922). — SHERMAN, J. M., C. F. N…

… u. J. W. FERREBEE. J. of Exper. Med. 90, 267 (1949). … M. DETHIER
A serological classification of viridar…
from subacute bacterial endocarditis…
and C. G. FLAKE. Blood cultures afte…
SPANG, K., u. A. GABELE. Die Nachk…
Wschr. 1949, 1453. — Über die Nach…

Verhalten der Zwischensubstanz [illegible] und [illegible] Virch w Arch 290 359 (1934) — Experimentelle [illegible] Arterienwand Virchows Arch [illegible] Bacteriostati[illegible] sulphanilamide in vitro Lan[illegible] SAMATSKA Über die Entstehungsbedingungen der [illegible] Kl Wschr 1927 II [illegible] — STATLAND M and G GORR [illegible] of an arterio venous aneurysm Cured by penicillin an[illegible] Med 34 221 (1949) — STEINBERG W Zur Kenntn[illegible] Higardee Virchows Arch 290 527 (1933) [illegible] Bern Huber 1945 — STENGEL A and [illegible] travascular origin Arch Int Med 31 [illegible] tabolism 3 Aufl (Neudruck) New York [illegible] von angeborenen Herzfehlern Zbl Path 20 [illegible] borenen Herzfehler Verh dtsch path [illegible] and A BRANCH Rheumatic carditis with pr[illegible] auricle Report of a case Proc N Y Path [illegible] LANCEFIELD [illegible] of group A hemolytic [illegible] das Schwellen [illegible] EPSTEIN Über [illegible] Stoma Siehe [illegible] the inhibition [illegible] (1941) STRAUSZ [illegible] STREHLER F Glo[illegible] Immunserum gegen [illegible] and [illegible] G BELLOWS [illegible] 194[illegible] — STUCKLE H [illegible] unbehandelten [illegible] SUAREZ LOPEZ [illegible] Gitterfasern) in den [illegible] Zuständen Frankf Z [illegible] Klappenendokarditis bei der [illegible] karditiden Virchows Arch [illegible] besonderer Berück[illegible] Klin Wschr 1928 I 453 — SUREAU B

In R DUBOS Bacterial and [illegible]

Med J 38 307 (1931) — Thill, C J and O O Meyer Experience with penicillin and dicoumarol in treatment of subacute bacterial endocarditis Amer J Med Sci 213 300 (1947) — Thomson J G Experimentelle Versuche über Endokarditis Beitr path Anat 95 316 (1935) — Thomson S and J Innes Hemolytic streptococci in the cardiac lesions of acute rheumatism Brit Med J 1940 II 723 — Thorel Ch Pathologie der Kreislauforgane Erg Path 9 559 (1903) — Tillet W S The bactericidal action of human serum on hemolytic streptococci J of Exper Med 65 147 (1937) — Tillet, W S and P L Garner The fibrinolytic activity of hemolytic streptococci J of Exper Med 58 485 (1933) — Tinsley C M Pneumococcic endocarditis Arch Int Med 75 82 (1945) — Todd E W J of Exper Med 48 493 (1928) Zit nach Lancefield 1940 — J of Exper Med 55 267 (1932) — Antihaemolysin titres in haemolytic streptococcal infections and their significance in rheumatic fever Brit J Exper Path 13 248 (1932) — The differentiation of two distinct serological varieties of streptolysin streptolysin O and streptolysin S J of Path 67 423 (1938) — Todd E W and L F Hewitt A new culture medium for the production of antigenic streptococcal haemolysin J of Path 35 973 (1932) — Tompsett P and W McDermott Amer J Med Sci 7, 371 (1949) — Touroff A S W Blood cultures from pulmonary artery and aorta in patients with infected patent ductus arteriosus Proc Soc Exper Biol a Med 49 568 (1942) — Tretjakoff Das basophile Gallertgewebe Z mikrosk anat Forsch 12 (1927) — Trias de Bes L A propos des endocardites lentes bacteriemiques et abacteriemiques Praxis (Bern) 1948 62 — Troitzki Andrejewa A M Die Lipoidablagerung im großen Mitralsegel Zbl Path 38 247 (1926) — Über die Lipoidablagerungen im großen Mitralsegel Virchows Arch 262 81 (1926) — Tschesche Referat 5 Tagg Dtsch Hyg u Mikrobiologen Münster 1951 — Tschilikin W I Über Veränderungen im Gefäßsystem bei der kardiovaskulären Form von chronischer Sepsis (chronischen und nicht abklingenden oder rezidivierenden Endokarditiden Myokarditiden Periarteriitis nodosa usw) Kreisl forsch 8 443 (1930) — Tumulty P A and A M Harvey Experiences in the management of subacute bacterial endocarditis treated with penicillin Amer J Med Sci 1948 37 — Tunnicliff, R and C I Woolsey The presence of roughness in streptococcus cultures from endocarditis J Inf Dis 56 116 (1935)

Umeda K Morphologische Studien des Schleims I Mitt Über die nicht glykogenen durch Bestsches Karmin farbbaren Substanzen Trans Jap Path Soc 26 123 (1936) — Ungar J Synergistic effect of para aminobenzoic acid and sulphapyridine on penicillin Nature (Lond) 152 245 (1943) — Penicillinase from B subtilis Nature (Lond) 154 236 (1944)

Vaubel F Die Eiweißüberempfindlichkeit (Gewebshyperergie) des Bindegewebes II Teil Beitr path Anat 89 374 (1932) — Vecchi B de The endocarditic process in childhood Arch of Path 12 49 (1930) — Veil W H Der Rheumatismus und die streptomykotische Symbiose Stuttgart Ferdinand Enke 1939 — Veraguth O Untersuchungen über normale und entzündete Herzklappen Virchows Arch 139 59 (1895) — Villardo G orn Batter 20 1201 (1938) Zit nach Hirsch u Mitarb 1949 — Virchow R Gesammelte Abh 1856 136 — Voegt H Anatomische Befunde bei klinisch geheilter Endocarditis lenta Z klin Med 148 170 (1951) — Volhard F Handbuch der inneren Medizin 2 Aufl 1931 — Nierenerkrankungen und Hochdruck Leipzig Johann Ambrosius Barth 1942 — VonGlahn W C Auricular endocarditis of rheumatic origin Amer J Path 2 1 (1926) VonGlahn W C and A M Pappenheimer Specific lesions of peripheral blood vessels in rheumatism Amer J Path 2 235 (1926) — Relationship between rheumatic and subacute bacterial endocarditis Arch Int Med 55 173 (1935)

Wadsworth A B A study of the endocardial lesions developing during pneumococcus infection in horses J Med Res 39 279 (1919) — Watjen J Endo Myocarditis rheumatica mit rheumatischer Aortitis Münch med Wschr 1942 2062 — Wagner Vl Zur Kenntnis der Pathogenität des Streptococcus lactis Schweiz Z Path u Bakter 7 163 (1944) — Nichthämolytische Varianten des Streptococcus pyogenes Schweiz Z Path u Bakter 8 238 (1945) — Die Schwierigkeiten der biologischen Enterokokkendiagnose Schweiz Z Path u Bakter 13 15 (1950) — Waldow H J Endokardreaktionen bei Säuglingen und Kleinkindern an Mitral und Tricuspidalklappen Virchows Arch 295 21 (1935) — Walker H H Carbon dioxide as a factor affecting lag in bacterial growth Science (Lancaster Pa) 76 602 (1932) — Walter A Verh Kongr inn Med 1949 — Walter A G Reinold u L Heilmeyer Das Endocarditis lenta Problem Dtsch med Wschr 1948 467 518 565 — Ward G E S R J Meanock E I Selbie and R D Simon Treatment of subacute bacterial endocarditis by penicillin Brit Med J 1946 383 — Washburn M R J C White and C F Niven jr Streptococcus s b e immunological characteristics J Bacter 51 723 (1946) — Wearn J T and A P Moritz The incidence and significance of blood vessels in normal and abnormal heart valves Amer Heart J 13 7 (1937) — Wedding E S Actinomycotic endocarditis Report of two cases with a review of the literature Arch Int Med 79 203 (1947) — Weidlich N Beitrag zur Biologie der Rotlaufserumtiere Berl u Münch

carditis due to B tularense treated by streptomycin Illinois Med J 92, 182 (1947) —

mental pneumococcal septicaemia and anti pneumococcal immunity J of Path 30 185 (1927) — W[illegible] T T Über Fibrinoidbildung der Haut nach unspezifischer Gewebsschädigung bei der Ratte Virchows Arch 300 373 (1937) — WULFF, F Z On thermostabile bacteri

Sachverzeichnis.